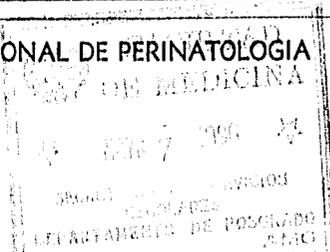


11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA Y NEONATOLOGIA



L
Zej

“HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA CON MENOTROPINAS COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA PREVIA A REPRODUCCION ASISTIDA EN PACIENTES CON ESTERILIDAD DE CAUSA NO DETERMINADA”

[Signature]
DR. ALBERTO ALVARADO DURAN
PROFESOR TITULAR

[Signature]

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE
LA REPRODUCCION HUMANA
P R E S E N T A
JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

Asesor: Dr. Alberto Alvarado Durán



INPer MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A MI MAMA:

La persona más importante en mi vida;
quien me enseñó con su ejemplo el amor,
la disciplina y el respeto, bases
fundamentales para alcanzar mis metas.

A ella le dedico hoy y le seguiré
dedicando siempre todos mis mejores
logros.

AL DR. CARLOS QUESNEL GARCIA-BENITEZ:

Con profundo respeto por ser
verdadero maestro, amigo y
consejero; por creer en mí y
por su apoyo incondicional, mis
más sinceros agradecimientos
ahora y siempre.

A LA DRA. AURORA RAMIREZ

Y

DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS

Por sus enseñanzas, amistad y apoyo.

AL DR. ALBERTO KABLY A.

Y

DR. ALBERTO ALVARADO D.

Gracias por la formación
y apoyo recibido durante la
especialidad y para lograr
éste trabajo.

AL:

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Por todo lo que he recibido de él.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	7
GENERALIDADES	7
EXPECTATIVAS DE EMBARAZO EN UNA PAREJA ESTERIL	12
DEFINICION	14
INCIDENCIA-PREVALENCIA	14
DIAGNOSTICO	16
POSIBLES CAUSAS DE ECND Y TRATAMIENTOS SUGERIDOS	33
PRONOSTICO EN LAS PACIENTES CON ECND	48
TRATAMIENTO	53
JUSTIFICACION	97
OBJETIVOS	104
MATERIAL Y METODOS	106
CRITERIOS DE INCLUSION	107
CRITERIOS DE EXCLUSION	108
METODOLOGIA DEL PROTOCOLO	110
ANALISIS ESTADISTICO	113
RESULTADOS	115
DISCUSION	125
CONCLUSIONES	146
BIBLIOGRAFIA	148

I N T R O D U C C I O N

En parejas que viven juntas y que tienen relaciones sexuales normales y regulares, sin protección, se espera que se produzca un embarazo al cabo de un período de tiempo. La duración de éste difiere, dependiendo del campo individual, social y cultural. Cada pareja tiene su propio momento en el cual él, ella o ambos comienzan a darse cuenta de que el embarazo no se produce y que algo puede estar mal.

El significado de la esterilidad para la pareja es bastante complejo. Cuando en uno de los miembros de la pareja se presentan algunos síntomas y alguno de ellos se vuelve consciente del posible significado en lo que respecta al embarazo, uno o ambos miembros buscarán ayuda médica al poco tiempo. Aunque la pareja estéril es más aceptada hoy en día, muchas de ella sienten grandes presiones sociales ante la incapacidad de llegar a ser padres sobreviniendo la llamada "crisis de esterilidad" (73).

En cuanto al significado de la esterilidad para el médico, su papel consiste en tratar de corregir las disfunciones y aliviar la carga psicológica de la pareja. El hombre, la mujer o ambos, pueden tener factores que contribuyen a la alteración y los dos deben cooperar en ésta investigación. Aunque la mujer suele ser la más interesada y agresiva en su deseo de obtener ayuda médica,

no resulta satisfactorio iniciar una investigación de esterilidad sin la cooperación del esposo. Por lo general, la mujer hace el contacto inicial, aunque en ocasiones el esposo se somete inicialmente a una cuenta espermática casi siempre por preocupación personal (16).

Todos los especialistas que tenemos la extraordinaria posibilidad de tratar a una pareja estéril, debemos hacer lo posible para que ambos integrantes de la pareja acudan a la primera consulta, porque deben compartir la responsabilidad del problema. Desde el punto de vista psicológico, es mejor que haya cooperación y comunicación sobre el problema, que señalar como culpable a uno u otro.

La esterilidad se define como la incapacidad temporal o definitiva de la pareja para concebir después de un tiempo determinado (1 a 2 años) de relaciones sexuales regulares sin control voluntario (49).

Se estima que aproximadamente 10 a 15% de las parejas son estériles (10, 13, 16, 41, 43, 71). En la última década se ha visto un incremento en las consultas por esterilidad y parecen ser varios los factores que contribuyen a éste aparente incremento.

- 1) Un número incrementado de mujeres en edad reproductiva.

- 2) Tasas más elevadas de enfermedades de transmisión sexual y un incremento a la exposición de toxinas ocupacionales y ambientales.
- 3) Una tendencia hacia la búsqueda de embarazos más tardía, con lo cual se incrementa la duración de la exposición de una manera relativa hacia las enfermedades de transmisión sexual, además de exponerse a una reducción de la capacidad fértil específica asociada con la edad.

Actualmente la esterilidad está constantemente en las noticias. Realmente no hay una verdadera evidencia que soporte el incremento de los problemas de esterilidad, aunque lo que sí se ha notado es que ha habido un incremento en la demanda de tratamiento durante la última década debido a la percepción de la existencia de tratamientos efectivos ahora disponibles (41). Desde el punto de vista diagnóstico, existen varios factores que deben ser investigados en una pareja estéril a través de una serie de estudios o protocolos evaluatorios que deben llevar al experto a encontrar la causa de la esterilidad, sin embargo existe un pequeño grupo de parejas que después de realizarles un protocolo "completo" de estudio para determinar la causa del problema, no se podrá identificar. Es éste grupo de parejas, el motivo del presente estudio y a las que les dedicaremos el resto del contenido de la investigación: se les conoce como portadoras de Esterilidad de Causa no Determinada (ECND).

En la literatura al respecto, son varias las formas como se ha catalogado a éste grupo de pacientes: portadoras de "Esterilidad Normal", "Esterilidad Inexplicada", "Esterilidad Idiopática" entre otras; sin embargo el término que se manejará en éste estudio al referirnos a éstas pacientes será el de Esterilidad de Causa No Determinada (ECND) (20, 56, 67, 76).

Con respecto a la incidencia y prevalencia de ésta entidad, se hablará más adelante en detalle, sin embargo cabe anotar que varía a veces de manera importante entre los autores que escriben al respecto, reportándose una incidencia que varía entre el 10 y 20% (3, 7, 14, 18, 20, 24, 41, 43, 46).

La literatura sobre ECND es difícil de interpretar debido a la variación y a menudo pobreza en cuanto a la definición de tal entidad. Existe acuerdo general en que para catalogar a una paciente como portadora de ECND debe demostrarse la presencia de ciclos normales ovulatorios, un estado pélvico-tubario normal demostrado por histerosalpingografía y laparoscopia y un análisis seminal (espermatozoides directos) normal (3, 7, 14, 18, 20, 41, 43, 56, 76). Sin embargo éstos mismos autores señalan que se deben realizar otra serie de estudios adicionales, de los cuales se hablará en detalle más adelante, con el fin de tratar de encontrar la causa de la esterilidad en éstas pacientes y así disminuir su incidencia en la población estéril.

En la literatura al respecto, son varias las formas como se ha catalogado a éste grupo de pacientes: portadoras de "Esterilidad Normal", "Esterilidad Inexplicada", "Esterilidad Idiopática" entre otras; sin embargo el término que se manejará en éste estudio al referirnos a éstas pacientes será el de Esterilidad de Causa No Determinada (ECND) (20, 56, 67, 76).

Con respecto a la incidencia y prevalencia de ésta entidad, se hablará más adelante en detalle, sin embargo cabe anotar que varía a veces de manera importante entre los autores que escriben al respecto, reportándose una incidencia que varía entre el 10 y 20% (3, 7, 14, 18, 20, 24, 41, 43, 46).

La literatura sobre ECND es difícil de interpretar debido a la variación y a menudo pobreza en cuanto a la definición de tal entidad. Existe acuerdo general en que para catalogar a una paciente como portadora de ECND debe demostrarse la presencia de ciclos normales ovulatorios, un estado pélvico-tubario normal demostrado por histerosalpingografía y laparoscopia y un análisis seminal (espermatozoides directos) normal (3, 7, 14, 18, 20, 41, 43, 56, 76). Sin embargo éstos mismos autores señalan que se deben realizar otra serie de estudios adicionales, de los cuales se hablará en detalle más adelante, con el fin de tratar de encontrar la causa de la esterilidad en éstas pacientes y así disminuir su incidencia en la población estéril.

En cuanto al tratamiento de la ECND es por definición "experimental" y/o empírico. Se han reportado tasas de embarazo entre 13 y 26% en promedio después de cuatro años y entre 38 y 80% antes de tres años de duración de la esterilidad con manejo expectante (7, 43, 56). Sin embargo debido a que existen factores de pobre pronóstico entre los que destacan principalmente la duración de la esterilidad y la edad que se relacionan de manera inversa con la fertilidad (7, 18, 20, 41, 43) y debido a que la mayoría de las pacientes reclaman alguna modalidad de tratamiento para su problema, se han sugerido diversas modalidades de tratamiento que incluyen manejo expectante, inducción de la ovulación, inseminación cervical o intrauterina, transferencia intrauterina de gametos (GIFT), fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) o combinación de inductores de ovulación con procedimientos de reproducción asistida, siendo la base esencial para su uso, la corrección de defectos potenciales que pudieran ocurrir durante el curso de un ciclo ovulatorio y dando cada uno de ellos o en combinación, tasas variables de embarazo según los autores.

El presente estudio permitió evaluar la utilidad del uso de inductores de ovulación (Menotropinas-hMG) con coito programado en éste grupo de pacientes, previo al empleo de otras medidas terapéuticas como la inseminación intrauterina homóloga (IAH), el GIFT o el FIV-TE; teniendo como base lo reportado en la literatura y con la expectativa de lograr resultados similares en cuanto a la tasa de embarazos por ciclo de alrededor del 20%, siendo ésta última totalmente comparable con las logradas con la IAH,

con la ventaja de no someter a la paciente a un procedimiento que representa mayor costo y técnica.

La existencia de una entidad conocida como ECND, enfatiza las limitaciones de nuestro conocimiento acerca de los mecanismos que controlan la fertilidad humana. Su desaparición o disminución en términos de incidencia, dependerá de la identificación y desarrollo de mejores métodos diagnósticos con el fin de lograr una dirección más racional de la terapia y así esperar incrementar las tasas de embarazo entre las parejas estériles.

GENERALIDADES:

La definición de la pareja con ECND, debería ser relativamente simple. Sin embargo, en Biología y Medicina, es habitual la superposición entre lo "normal" y "anormal". La definición de la pareja con ECND se basa esencialmente en estudios epidemiológicos de patrones de fertilidad utilizando enfoques estadísticos, y por lo tanto, excluyendo a los sujetos en los extremos del espectro. Con el mismo enfoque algunas parejas normales o con ECND que eventualmente concebirán en forma espontánea, pueden estar incluidas en la definición de parejas estériles (10).

Los estudios estadísticos basados en grandes grupos de parejas estériles proveen una información de base importante para el médico que se enfrenta con la pareja individual, pero incluso el agrupamiento y el análisis estadístico más sofisticado nunca llevará al diagnóstico correcto y al manejo adecuado de un caso individual de esterilidad. Para ello hay que tener en cuenta toda la información mensurable y evaluable derivada de la pareja y amplificadas por la percepción, el instinto y el pensamiento clínico del médico (43, 54).

Si bien los defectos responsables de la esterilidad pueden ser hallados tanto en uno como en ambos miembros de la pareja, el diagnóstico de "esterilidad" significa que existe una patología

de la pareja. En consecuencia, tanto la mujer como el hombre deben ser entrevistados y examinados desde el inicio de la evaluación diagnóstica.

La esterilidad como tal, por lo general no pone en peligro la vida o altera severamente la capacidad física de los pacientes, pero puede tener un impacto serio sobre las relaciones personales de la pareja, su salud mental y su función social (10, 56).

Existen una serie de premisas básicas para la fertilidad: para lograr un hijo es necesaria la conjunción de una serie de condiciones de la pareja, que pueden ser resumidas así:

- a) En el testículo debe producirse espermatozoides no sólo en cantidad suficiente, sino con características apropiadas en términos de capacidades migratoria y fecundante.
- b) El líquido seminal que contiene estos espermatozoides debe depositarse en forma satisfactoria en las proximidades del orificio externo del cuello
- c) El ovario debe producir un reclutamiento de folículos y la maduración de uno de ellos que provea un ovocito en condiciones adecuadas para su fecundación. Para ello es indispensable un armónico estímulo hipotálamohipofisario.

- d) El cuello uterino debe presentar condiciones fisiológicas óptimas para asegurar la penetración, almacenamiento y reactivación de los espermatozoides en la época ovulatoria.
- e) Las trompas deben ser anatómica y fisiológicamente normales, como para permitir el encuentro de los gametos y luego el transporte y nutrición del huevo fecundado hasta la cavidad uterina para su implantación.
- f) El peritoneo pelviano no debe obstaculizar la ovulación ni la captación del ovocito por la trompa.
- g) El endometrio tiene que estar adecuadamente preparado por estrógenos y progestágenos para la implantación del embrión.
- h) El útero debe estar en condiciones anatómicas y funcionales que aseguren el desarrollo ulterior del embarazo.
- i) Finalmente, si la pareja no es física, psicológica y sexualmente sana, hay mayores posibilidades de que exista alguna anomalía en el sistema (10, 13, 33).

Lo anterior hace necesario recordar la definición de esterilidad como la incapacidad temporal o definitiva de la pareja para concebir después de un tiempo determinado (1 a 2 años) de relaciones sexuales regulares sin control voluntario (49).

De acuerdo a lo anterior, es necesario para llegar a un diagnóstico e instituir un tratamiento adecuado, evaluar las condiciones fisiológicas reproductivas de la pareja. Esto se ordena con el estudio de los llamados "factores" que son:

- . Factor cervical.
- . Factor uterino
- . Factor tubo-peritoneal
- . Factor endócrino ovárico
- . Factor masculino

La frecuencia de estos factores varía según las diferentes poblaciones en que se lleven a cabo los estudios (13, 67, 71, 76), pero el porcentaje promedio en el que participan es el siguiente: El factor masculino contribuye en aproximadamente el 40% de los casos de esterilidad. El 60% restante es contribución del factor femenino al cual contribuyen formando el 100%, de éste último, los siguientes factores:

- . Factor endócrino ovárico 40% aproximadamente.
- . Factor tubo-peritoneal 30-50%.
- . Factor cervical 5% aproximadamente.
- . Factor uterino, menos del 5%.

A pesar de las investigaciones anteriores, después de una completa valoración, un grupo de parejas permanecerá sin causa identificada que explique su problema de esterilidad y se les diagnostica como portadoras de ECND (76).

Los factores, divididos para realizar una evaluación diagnóstica más precisa de la pareja se estudian expresándolos de manera resumida así:

FACTOR CERVICAL: Con diferentes pruebas para valorar moco cervical, presencia de infecciones (cultivos dirigidos a veces contra gérmenes específicos) y pruebas de migración espermática in vivo e in vitro, incluyendo estudios inmunológicos y microbiológicos (33, 35, 38, 61).

FACTOR UTERINO: Con examen clínico, histerografía, histeroscopia y laparoscopia tendientes a diagnosticar malformaciones, miomas o adherencias intrauterinas (18, 20, 33).

FACTOR TUBO-PERITONEAL: Con histerosalpingografía (HSG) y laparoscopia diagnóstica (7, 13, 18, 33).

FACTOR ENDOCRINO-OVARICO: Con distintas metodologías tendientes a diagnosticar la ovulación; y la normalidad de la fase proliferativa y secretora (determinación de Hormona Folículo Estimulan-

te-FSH, Hormona Luteinizante/LH, Estradiol-E2 en día 3-5 del ciclo y Hormona Progesterona-P4 y Prolactina PRL, estas últimas tomadas en días 21-23 del ciclo de 28 días), además será de utilidad la determinación de la Curva de Temperatura Basal (CTB), toma de biopsia de endometrio (BE), foliculometría por ultrasonido, etc. (7, 13, 19, 32, 33, 62, 65, 83).

FACTOR MASCULINO: Con examen clínico, determinaciones hormonales (FSH, LH, E2, PRL, Testosterona masculina Libre (TML)), y espermatozoides directos (EBD) (3, 13, 33, 76).

EXPECTATIVA DE EMBARAZO EN UNA PAREJA FERTIL:

La probabilidad de un embarazo en una pareja sana, que tiene relaciones sexuales normales, regulares y sin hacer uso de métodos de planificación familiar es aproximadamente de 25 a 30% (7, 41, 56, 76) por ciclo.

En realidad aparentemente es mayor la probabilidad de embarazo por ciclo, pero debido a las pérdidas que se producen desde la fertilización hasta la implantación, además de los abortos clínicos, conlleva a que en condiciones normales, una pareja puede lograr un embarazo que culmine en un hijo vivo en sólo el 25% de los intentos (33).

En la población general de parejas, el embarazo se reporta que ocurre en tasas de 57, 72 y 85% después de 3, 6, y 12 meses de exposición respectivamente (7, 13, 41, 76).

De acuerdo a lo anterior, debido a que la tasa de embarazo en una pareja normal dentro de los 12 primeros meses de intento de búsqueda de un embarazo es cercana a más del 90%, la esterilidad se define como la incapacidad para concebir después de un año de relaciones sexuales desprotegidas. Con respecto a una pareja estéril, la gran mayoría de ella no son absolutamente estériles, por lo que se podrían considerar subfértiles, lo cual les da la oportunidad de concebir naturalmente sin tratamiento, por lo que se necesitan estudios prospectivos controlados que evalúen el real beneficio de los diferentes tratamientos en estos casos.

Volviendo nuevamente a los porcentajes de normalidad (Hull, 1992) (41), señala un pico de fertilidad normal por ciclo de 33% aproximadamente, el cual cae ligeramente después del primer mes de búsqueda, quedando en un promedio de fertilidad por ciclo promedio de 20-25%, por lo que las expectativas de cualquier tratamiento deben ser juzgadas partiendo de las anteriores cifras. De acuerdo a lo anterior, en parejas subfértiles (la mayoría), la selección del tratamiento depende del balance de varios factores: de la probabilidad de embarazo sin tratamiento (ya descrita), o de la probabilidad de llevar un simple pero también modesto tratamiento

en cuanto a efectividad se refiere, o de la probabilidad de llevar un tratamiento más exitoso, pero también más complejo y costoso, además de que deben ser tomados también en consideración otros factores importantes como la duración de la esterilidad y la edad de la paciente (41).

DEFINICION:

Como se describió anteriormente, todas aquellas parejas a quienes después de haberseles realizado un protocolo "completo" de estudio para determinar la causa de su problema, no se encuentra etiología alguna y que además han tenido la incapacidad para concebir después de 1 a 2 años de relaciones sexuales sin control voluntario se les conoce como portadoras de ECND.

INCIDENCIA-PREVALENCIA:

Aunque existen autores (76), que señalan que la incidencia de ECND permanece desconocida debido a que no hay estudios que hayan sido llevados a cabo basados en población y hablan en términos de prevalencia; la mayoría de autores hablan de cifras en términos de incidencia y no de prevalencia. La incidencia después de una revisión de la literatura desde 1944 hasta 1990, varía entre rangos que van del 6-60% (80). Este amplio rango puede ser atribuido a diferencias en las características de la población

estudiada, diferentes patrones de referencias en los estudios, diferencias en los protocolos de investigación y en las definiciones de normalidad. La tasa de incidencia promedio varía entre 10-20% con un promedio de 15% (7, 10, 13, 14, 54, 56, 76, 80).

En general, con excepción de las cifras publicadas en algunos estudios (10, 80), se acepta que la incidencia de esterilidad de causa no determinada ha disminuído con el tiempo, conforme han mejorado las técnicas diagnósticas: reportándose cifras de ECND mayores del 20% alrededor de los años 50's (78) y menores del 20% a mediados de los 70's (1977) (29).

Entre los rangos anteriores, existen reportes de incidencia variables, entre los que destacan los de Jones y Bourmand (1962) que reportan un 16% de incidencia entre 555 parejas en los estados Unidos. Cox y Dor en 1977 reportaron una incidencia del 17.6% entre 900 y 655 parejas en el Reino Unido e Israel respectivamente (67). Templeton y Penny (80) revisaron 17 estudios desde 1944, encontrando una incidencia en estudios previos a 1970 entre 7 y 20%, con un pico reportado en 1967 del 58% y en estudios publicados desde 1970, la incidencia de ECND ha variado entre 6 y 27%. Templeton y Penny (80) describieron ECND en 24% de sus propios pacientes.

Definitivamente, entre más exhaustiva la evaluación de la

pareja estéril, más probable es la oportunidad de detectar el o los factores etiológicos responsables para que una pareja no pueda lograr el embarazo. Este concepto enfatiza una de las mayores dificultades en identificar aquellas parejas verdaderamente afectadas con ECND. Una pareja cuya causa de esterilidad es identificable hoy, pudo haber sido diagnosticada como portadora de ECND hace solamente pocos años.

DIAGNOSTICO:

La designación de esterilidad de causa no determinada se aplica a aquellas parejas en quienes ha fallado en establecerse un diagnóstico etiológico a pesar de una evaluación exhaustiva o que persisten como estériles después de la corrección del factor o factores identificados como responsables.

Como aconseja Kamran Moghissi (67) ante esta situación, el médico tratante debe hacerse las siguientes preguntas:

- Fue completa la evaluación de la esterilidad en términos de los estándares modernos?.

Como un ejemplo de ello se encuentra el artículo de Lenton et al (54) en el que describe una evaluación que debiera ser considerada errónea o incompleta de acuerdo a los actuales estándares

y pudiera no justificar ahora un diagnóstico de ECKD. La evaluación de la esterilidad debe ser exhaustiva, y el médico debe evaluar cuidadosamente la ocurrencia y regularidad de la ovulación, así como la calidad de la fase post-ovulatoria. No debe tomar sólo en consideración los hallazgos del análisis seminal, sino el tiempo adecuado en depositar el semen en contacto con el cérvix y la interacción del espermatozoide y el moco cervical. También debe de considerar las anomalías morfológicas del útero y endometrio. Así mismo, la evaluación debe considerar e incluir la observación directa de los anexos, la relación tubo-ovárica, investigación de endometriosis y adherencias perianexiales y la permeabilidad de las trompas.

- ¿Fueron correctamente interpretados los resultados de los estudios realizados?

Para documentar las causas de la esterilidad, se acumulan una variedad de datos, entre los que se encuentran el registro de la CTB, reportes de análisis seminales, estudios histológicos de biopsias, reportes de exámenes post-coitales y reportes de hallazgos laparoscópicos. La revisión adecuada de los anteriores reportes a menudo acompañada de una segunda revisión, podría ser de utilidad en la adecuada interpretación de los resultados.

Tomando las anteriores precauciones y consideraciones, es

esencial para el consultante, la revisión de cada estudio cuando todos los aspectos de la investigación han sido reportados dentro de límites normales. Aún más, es prudente la repetición de cualquier estudio cuando existen dudas acerca de la interpretación original.

- ¿Se ha producido una modificación en alguno de los factores inicialmente considerados normales?

No es inusual en las pacientes ovulatorias, convertirse en oligoovulatorias o aún anovulatorias durante la tensión provocada por una ovulación de esterilidad, así como tampoco lo es las variaciones que ocurren en un período de tiempo en la calidad del semen. Las evaluaciones de la pareja estéril pueden ocasionalmente consumir un tiempo considerable y una periódica revaloración de los factores previamente considerados normales es prudente.

- ¿Hasta qué punto son accesibles a la evaluación los procesos necesarios para la concepción?

Varios de los pasos esenciales en el proceso reproductivo ocurren en lugares del tracto reproductivo, donde, por razones éticas así como prácticas, la invasión para propósitos de investigación no es prudente. Por ejemplo un resultado excelente del examen post coital no garantiza que esos espermatozoides observados

en el canal endocervical, realmente alcancen las trompas. Si el espermatozoide efectivamente llega a las trompas, serán ellos capaces de lograr la penetración del ovocito y la fertilización?. Hasta el momento, varios procesos individuales necesitan ser explorados, involucrados ellos entre los pasos vitales tendientes a lograr la concepción.

La consideración de éstos interrogantes irá señalando los caminos que la pareja en estudio deberá seguir para develar las causas ocultas de su esterilidad.

El diagnóstico de ECND debe ser hecho solamente después que se ha demostrado que la mujer tiene ciclos ovulatorios regulares, permeabilidad de las trompas de Falopio, no evidencia de adherencias anexiales peritubarias, miomas o endometriosis y que tiene una pareja sexual con producción y función espermática normal (20, 54, 56, 67, 76).

Varios autores (13, 20, 56, 76), consideran que el diagnóstico sólo debe ser realizado hasta después de dos años de haberse realizado una laparoscopia normal, basados en la observación que durante los dos años iniciales de manejo expectante, se puede lograr una tasa acumulada de embarazo hasta de 70%.

El protocolo generalmente aceptado y requerido para estable-

cer el diagnóstico de ECND debe incluir: (7, 20, 54, 67, 76-82, 83).

- Evaluación de la mujer para detectar ciclos ovulatorios normales.

- Histerosalpigografía

- . Laparoscopia

- . Análisis seminal (espermatozoides directos)

- . Examen post coital adecuadamente realizado en términos de tiempo.

- . Además de lo anterior, debe incluirse obligatoriamente una buena historia clínica y exploración física.

La total normalidad de los estudios anteriormente anotados nos hace posible establecer el diagnóstico de ECND. Sin embargo, existen una serie de estudios entre los que se destacan los de Simon y Laufer (1993) (76), Collins y Crosignani (13, 20) y Moghissi (1983) (67) que destacan la utilización de otros métodos diagnósticos que permiten disminuir la incidencia de ECND a veces de 10% a 3.5% entre los que se destacan pruebas funcionales esper-

máticas principalmente, investigación del factor inmunológico y la interacción mucor semen, y la detección de factores asociados probables causantes de desórdenes, como las infecciones.

Muchos clínicos, claman por encontrar la causa de la esterilidad en la mayoría de los casos si son realizadas las suficientes investigaciones, sin embargo varios autores han demostrado no relevancia significativa a algunas anomalías sugeridas, con excepción de la disfunción espermática. La necesidad de evaluar la función espermática es tan importante en el diagnóstico y definición de la ECND como en el diagnóstico de desórdenes espermáticos (3, 41).

Algunos autores como Collins y Crosignani (13, 20), señalan protocolos de diagnóstico muy completos, todos dirigidos según los autores a incrementar la habilidad para predecir un resultado favorable y lograr el interés primario de todos: el embarazo. Tomando en cuenta decisiones clínicas basadas en resultados, el resultado de una prueba diagnóstica debe, o alterar la probabilidad de embarazo o permitir el uso de una terapia efectiva que pueda incrementar la probabilidad de embarazo. Las pruebas diagnósticas usadas por estos autores, se pueden observar en las Tablas I y II.

Tabla No. 1

EVALUACION DE LA FUNCION DEL GAMETO MASCULINO

1. Valoración del semen (pruebas de tamiz)
 - . Densidad espermática
 - . Motilidad progresiva
 - . Morfología normal
 - . Variables del líquido seminal: volumen, pH, etc.

2. Propiedades de la célula espermática
 - . Características del movimiento (videomicrografía)
 - . Integridad de membrana (hinchazon hipo-osmótica)
 - . Propiedades bioquímicas (concentración de acrosina)

3. Función de la célula espermática
 - . Penetración del moco in vivo (exámen post-coital)
 - . Prueba de penetración del moco in vitro
 - . Capacidad fertilizante (prueba de penetración del espermatozoide al huevo de hamster libre de zona pelúcida)
 - . Funciones adicionales (fertilización in vitro, recuperación laparoscópica)

Tonada de: Collins JA, Crosignani PG: Unexplained infertility: a — review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynecol Obstet 1992, 39: 267-75.

Tabla No. II

EVALUACION DEL PROCESO REPRODUCTIVO FEMENINO

1. Función ovulatoria

- . Progesterona sérica
- . Fase lútea adecuada (biopsia endometrial)
- . Liberación del óvulo (ultrasonido seriado/pruebas de LH)

2. Integridad del tracto genital

- . Histerosalpingografía (prueba de tamiz)
- . Permeabilidad tubaria/evaluación del peritoneo (laparoscopia)
- . Cavidad uterina (histeroscopia)

Detección de desórdenes asociados

1. Enfermedades infecciosas

- . Chlamydia trachomatis
- . Mycoplasma hominis. Ureaplasma urealyticum

2. Anticuerpos antiespermatozoides

- . Suero masculino/plasma seminal IgG, IgA
- . Asociados a espermatozoides: IgG, IgA
- . En moco cervical: IgA
- . En suero de la mujer: IgG

Tomado de: Collins JA, Crosignani PG: Unexplained infertility: a -- review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynecol Obstet 1992, 39: 267-75

El diagnóstico de ECND es en la gran mayoría de casos de exclusión. De acuerdo con ésto es importante estar de acuerdo en cuales pruebas diagnósticas son requeridas para hacer un diagnóstico antes de concluir que una pareja tiene ECND. Tal acuerdo realmente nunca es obtenido, debido a los diferentes puntos de vista que existen y a la gran variedad de evidencia clínica. Por un lado, está el punto de vista de que los resultados de una prueba anormal define una causa de esterilidad solamente si observaciones en el seguimiento revelan una correlación con tasas de embarazo (13, 20).

Basado en ésto último, las pruebas diagnósticas pueden ser divididas en tres categorías:

1. Los resultados de las pruebas tienen una correlación establecida con embarazo:

Análisis seminal, permeabilidad tubaria definida por histerosalpingografía o laparoscopia, valoración bioquímica de ovulación. En cada caso, cuando el resultado de la prueba es inequívocamente anormal (azoospermia, oclusión tubaria bilateral o anovulación), la fertilidad está francamente alterada sin terapia.

2. Los resultados no son correlacionados consistentemente con embarazo: La prueba de penetración del huevo de hamster libre de zona pelúcida, el exámen post-coital, la

prueba de penetración del moco cervical, los anticuerpos antiespermatozoides. Para estas pruebas diagnósticas, los resultados anormales frecuentemente son asociados con fertilidad subsecuente sin terapia.

3. Los resultados no parecen estar correlacionados con embarazo:

Valoración de la biopsia de endometrio, valoración de varicocele, exámenes para detección de Chlamydia. Para éstas pruebas diagnósticas, hay datos que confirman la falta de correlación con embarazo.

En las siguientes líneas se expondrán algunas áreas de la metodología diagnóstica en las cuales a veces se hace poco énfasis y en las cuales hay errores usuales de omisión: (13, 20, 56, 76)

HISTORIA CLINICA Y EXAMEN FISICO:

Obtener una historia detallada es el paso más importante en el proceso diagnóstico de la pareja estéril. Frecuentemente el paciente no da información voluntaria de importancia considerable o el médico puede ser negligente en cuestionar acerca de hábitos sexuales, frecuencia coital, estabilidad de la pareja, motivación y factores psicológicos. Varios problemas, tales como disfunciones sexuales entre las que se destacan eyaculación prematura,

impotencia, relaciones sexuales sin eyaculación, frecuentemente no son reportadas hasta que las cuestiona el examinador. Otra información importante consiste en obtener información acerca de posible exposición a agentes tóxicos y uso de drogas que pueden influir en la fertilidad masculina o femenina.

FACTORES MASCULINOS:

ANÁLISIS SEMINAL: tradicionalmente el análisis seminal ha sido usado para evaluar la fertilidad masculina. Varios análisis seminales en un hombre pueden demostrar considerables fluctuaciones en la concentración espermática, motilidad y hallazgos morfológicos. Por esta razón es importante examinar varias muestras de semen colectadas con intervalos de 2 a 3 semanas con un período de al menos 2 días de abstinencia para establecer el patrón de la calidad del semen en un individuo. Las características cuantitativas y cualitativas del eyaculado deben ser evaluadas para obtener un entendimiento de la función testicular. La definición de un análisis seminal normal puede variar entre diferentes centros; se recomienda adoptar la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual define como normal: una densidad espermática igual o mayor de 20 millones/ml.

La motilidad espermática es el parámetro más importante del análisis seminal; una buena motilidad puede contribuir a lograr

un embarazo cuando la cuenta espermática es baja (76). La motilidad espermática es usualmente valorada por microscopio de luz, lo cual a veces da como resultado una sobre estimación. Métodos más objetivos para la valoración de la motilidad incluyen la fotografía de exposición múltiple, la videomicrografía y la velocimetría Doppler. La motilidad espermática validada por éstos métodos es usualmente 20% más baja que la derivada después de la valoración con microscopía. Una motilidad espermática igual o mayor a 50% con progresión anterógrada (categorías A y B) ó 25% o más con progresión lineal rápida (categoría A) es considerada normal. Una reducción significativa en la tasa de embarazo se ha asociado con altos niveles de espermatozoides morfológicamente anormales; así una pareja catalogada como normal, debe tener en el análisis seminal un porcentaje de normalidad de 50% ó más.

PRUEBA DE LA PENETRACION DEL HUEVO DE HAMSTER LIBRE DE ZONA PELUCIDA POR EL ESPERMATOZOIDE: Barros en 1979 (7) reportó su estudio con porcentajes de penetración en su población fértil que varió entre 14 a 100% con un promedio de 56,3%. Las muestras sospechosas de infertilidad logran tasas de penetración de 10% o menos. Los datos del estudio sugieren que el porcentaje de penetración en el estudio no se correlacionó con las concentraciones espermáticas o la motilidad; sin embargo al momento de correlacionar los hallazgos con el porcentaje de formas normales encontró que entre hombres fértiles con 67% de porcentaje de formas

normales el promedio de penetración fue de 56,4% mientras entre los hombres estériles que tenían un porcentaje de normalidad de 38%, el promedio de penetración fue sólo de 2,2%. En otro estudio, realizado por Aitken y cols (3) concluyeron los autores que la prueba de penetración del huevo de hamster libre de zona pelúcida, puede ser de potencial valor clínico en el tamizaje de las pacientes con ECND para detectar defectos de la función espermática que no pudieran ser detectados por análisis seminales de rutina. El desarrollo de éste potencial dependerá de establecer la relación entre el resultado de la prueba y la capacidad fertilizante del espermatozoide in vivo a través de estudios de seguimiento.

PRUEBAS DE FERTILIZACION IN VITRO: Utilizadas para valorar dos pasos iniciales en la interacción del óvulo y el espermatozoide:

1. La penetración a través de la zona pelúcida.
2. La capacidad del espermatozoide de entrar al ooplasma.

Así mismo, a través de éstas pruebas se pueden detectar fallas como:

1. Falla en unirse a la zona pelúcida.
2. Unión a la zona con falla en penetrar a la zona.
3. Penetración incompleta de la zona y,

4. Penetración de la zona con pobre entrada del espermatozoide dentro del ooplasma.

En ocasiones los resultados de la interacción in vitro no pueden ser correlacionados con ninguno de los parámetros clásicos de la calidad del semen. Trounson y cols en 1980 (82) concluyeron en su estudio que fallas en la fertilización o anomalías de la fertilización pueden contribuir a la duración de la ECND, aunque no son concluyentes en su investigación al respecto.

PRUEBA DE LA ACROSINA: El nivel de Acrosina, una enzima contenida en la capa acrosomal, se ha correlacionado con fertilidad. La Acrosina se cree que es esencial para la penetración del espermatozoide dentro de la zona pelúcida. Varios estudios han sugerido que la actividad de la acrosina es significativamente más alta en el espermatozoide de hombres fértiles comparados con aquellos que permanecen estériles (67).

HIPERPROLACTINEMIA MASCULINA: Más del 90% de hombres con hiperprolactinemia tienen evidencia de disfunción sexual y/o reproductiva. La hiperprolactinemia puede ser manifestada por grados variables de hipogonadismo, impotencia y disminución o pérdida de la libido. De lo anterior se desprende que aunque la hiperprolactinemia representa una causa poco común de esterilidad, la medición de la prolactina sérica (PRL) debe ser incluida en la valoración de pacientes con persistencia de la esterilidad (78).

FACTORES FEMENINOS:

EVALUACION DE LA OVULACION: Los desórdenes de la ovulación -- son relativamente frecuentes en éste grupo de pacientes y se cree que son responsables de la esterilidad en 15 a 20% de las pacientes con ECND (32, 67). Estos desórdenes incluyen anovulación con o sin oligomenorrea, oligoovulación y defectos de fase lútea. Las técnicas comúnmente usadas para documentar ovulación son: Curva de temperatura basal (CTB), evaluación de los cambios cíclicos de las propiedades y constituyentes del moco cervical, pruebas de progesterona (P4) sérica en la mitad de la fase lútea o determinación de Pregnanadiol urinario, biopsia de endometrio (BE) y visualización directa del cuerpo lúteo por laparoscopia.

INFECCIONES OCULTAS: El papel de la Chlamydia trachomatis y del Mycoplasma y Ureaplasma urealyticum como determinantes de infección y de esterilidad subsecuente no ha sido bien demostrado (35, 61). Stary-Pederson citado por Simon (76) y por Moghissi (67), notaron una alta frecuencia de Ureaplasma en cérvix y endometrio en parejas con ECND al momento de compararlas con controles. Los autores consideran necesaria la valoración por cultivos y pruebas diagnósticas específicas para la detección de éstas infecciones.

VALORACION DEL FACTOR CERVICAL Y EL TRANSPORTE ESPERMATICO:

El cérvix uterino funciona como una válvula biológica, que en ciertos períodos durante el ciclo reproductivo permite la entrada del espermatozoide al interior del útero y en otras etapas actúa como barrera. En aproximadamente 5 a 10% de las mujeres estériles, las anomalías cervicales pueden ser parcial o totalmente responsables para la disminución de la fertilidad. El papel del cérvix en la esterilidad ha sido revisado extensamente por varios autores (18, 35, 38, 61, 66) y es usualmente valorado mediante la prueba post coital y por las pruebas in vitro de penetración espermática en el moco cervical. Estas pruebas son a menudo omitidas totalmente de la evaluación o en ocasiones llevadas a cabo inadecuadamente o mal interpretadas. La interpretación de la prueba post coital requiere de un entendimiento de la función cervical y del transporte espermático. El moco cervical protege al espermatozoide del medio ambiente hostil de la vagina y de la fagocitosis.

A pesar de la popularidad del examen post coital, hay carencia en cuanto a la estandarización y hay todavía desacuerdo sobre como interpretar los resultados. Simon y Laufer (76) recomiendan adoptar la definición de la American Fertility Society, quienes definen una prueba normal o positiva cuando existen más de 10 espermatozoides de buena motilidad progresiva por campo de alto poder en una muestra endocervical tomada 6-10 horas después de

la relación sexual. Menos de 5 espermatozoides por campo de alto poder cuando se asocian con movimientos perezosos o circulares es indicador de oligoastenozoospermia o una anomalía del moco cervical. Cabe anotar que el examen post coital sólo es válido si está hecho con un alto puntaje cervical y durante el período de máxima producción de moco. Una prueba única negativa (anormal) tiene muy poco valor clínico y debe ser repetida. Pruebas persistentemente negativas pueden indicar una interacción moco-espermática anormal y debe completarse con una prueba in vitro de interacción moco-espermática y una prueba de contacto. A pesar de lo anterior, en una revisión de estudios sobre la correlación entre los resultados de la prueba post coital y embarazo, se concluyó que éste carece de validez como una prueba para valorar fertilidad (38). La conclusión de éste estudio no cuestiona si la disfunción cervical es una posible causa de esterilidad, pero sí, si el examen post coital es una prueba diagnóstica segura para la detección de disfunción cervical.

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES Y ECND: La antigenicidad del espermatozoide y del plasma seminal ha sido reconocida desde hace varios años (38, 67). Numerosos estudios han revelado que los antígenos encontrados en el plasma seminal o unidos al espermatozoide tienen la habilidad de inducir autoinmunidad específica con esterilidad resultante. Cuando éste fenómeno ocurre, el espermatozoide puede ser incapaz de penetrar el moco cervical o dismi-

nuir su motilidad durante el transporte espermático en mujeres sensibilizadas. El hombre también puede producir autoanticuerpos contra componentes espermáticos y del plasma seminal.

Los anticuerpos antiespermatozoides, son una de las razones para la presentación de un examen post coital anormal. La presencia de autoanticuerpos o isoanticuerpos especialmente del tipo IgA pueden ser responsables de ello. Pepperell y cols (71) reportaron la existencia de anticuerpos antiespermatozoides en 21% de los plasmas seminales de hombres que eran parejas de mujeres con diagnóstico de ECND. De acuerdo con lo anterior, después del reporte de un examen post coital anormal, es aconsejable llevar a cabo una prueba para anticuerpo antiespermatozoide en el suero de la pareja o preferiblemente en el semen y moco cervical. Ha sido estimado que por arriba del 40% de las parejas con ECND pueden ser afectadas por factores inmunes que contribuyen a la falla para concebir.

POSIBLES CAUSAS DE ECND Y TRATAMIENTOS SUGERIDOS:

ANORMALIDADES ANATOMICAS: Las malformaciones uterinas han sido sugeridas como causa de ECND. Sin embargo, no hay datos que soporten firmemente el llevar a cabo una metroplastía para tratar la ECND (76).

DEFECTO DE FASE LÚTEA Y OTRAS ANORMALIDADES HORMONALES: El término fase lútea deficiente (FLD) puede ser definido como una función ovárica normal que conduce a una inadecuada producción de progesterona durante la fase post ovulatoria del ciclo. Se le han dado varios sinónimos: Cuerpo lúteo inadecuada, fase lútea inadecuada, insuficiencia lútea y defecto de fase lútea. El término fase lútea corta ha sido usada para describir una variante de la FLD asociada con una fase lútea de duración disminuída. En la gran mayoría de los casos, la FLD es un problema de secreción inadecuada de progesterona por el cuerpo lúteo, aunque también puede resultar de una respuesta disminuída del órgano terminal a la progesterona (62, 67, 76).

Esta entidad se estima que ocurre en 3 a 10% de las mujeres estériles. El diagnóstico de FLD se basa en tres criterios principales:

1. Niveles de progesterona sérica por debajo de lo normal en una a tres muestras separadas.
2. Una fase lútea corta de 11 días o menos empezando desde la ovulación que pudo haber sido monitorizada por CTB y,
3. Una biopsia endometrial que esté fuera de fase, de acuerdo a los criterios de Noye, por más de dos días en dos o

más ocasiones.

Este último criterio es incluido a pesar de que las pacientes con ECND pueden tener niveles de progesterona plasmática normales y una adecuada fase lútea, pero puede existir una receptividad endometrial anormal debido a una deficiente respuesta del órgano terminal.

En cuanto a la etiología de ésta disfunción, indudablemente una variedad de factores pueden ser responsables de los defectos en la función del cuerpo lúteo. Patrones pre-ovulatorios inapropiados en los niveles de gonadotropinas hipofisarias son asociados con anomalías en el desarrollo del folículo dominante y con una subsecuente inadecuada función del cuerpo lúteo. Estos patrones inapropiados pueden ser secundarios a una alteración en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual es responsable de la secreción y liberación de gonadotropinas. Existen factores que influyen la liberación hipotalámica de GnRH y la función hipofisaria y que incluyen a la hiperprolactinemia y a un estado de exceso de andrógenos. Además la hiperprolactinemia y el hiperandrogenismo alteran el microambiente folicular y afectan adversamente la esteroidogénesis. El papel exacto de la FLD en la ECND no ha sido todavía totalmente aclarado. Se ha implicado a la FLD como responsable del 10% de las causas de esterilidad femenina y 25% de abortos habituales.

Por otra parte, se ha encontrado esta entidad en mujeres fértiles. Sin embargo el éxito obtenido con varias modalidades terapéuticas sugiere que la FLD es a veces causa de esterilidad. Los métodos terapéuticos usados incluyen la administración de progesterona, citrato de clomifeno, menotropinas y GnRH (62, 67, 76).

En cuanto a otras anomalías hormonales, Pepperell (71) ha demostrado que la excreción urinaria de estrógenos en algunas pacientes con ECND está por debajo del percentil 10, tanto durante la fase folicular como lútea. Similarmente se ha encontrado (76) que el pico preovulatorio de estradiol y la concentración máxima de estradiol durante la fase lútea estuvieron más bajos en pacientes con ECND que en los controles, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además la concentración máxima de progesterona durante la fase lútea fue significativamente más baja en pacientes con ECND al compararlas con los controles. Pepperell (71) encontró que incrementando los niveles de estradiol y progesterona con citrato de clomifeno, fallaban en mejorar la tasa de embarazo, lo cual fue atribuido al efecto deletéreo del citrato de clomifeno sobre las secreciones cervicales. Otros investigadores han logrado tasas de embarazo de 33% con éste medicamento, aparte de otros autores que con el uso de menotropinas han logrado mejorar la foliculogénesis.

En cuanto a la hiperprolactinemia, se ha asociado de manera

clara con los problemas ovulatorios. Existen evidencias recientes (67, 76) que una FLD o una fase lútea corta o aun la ECND con una función lútea normal, puede estar asociada con hiperprolactinemia. La elevación de los niveles circulantes de PRL puede interferir con la síntesis o liberación de GnRH y/o con la producción de progesterona en el ovario. Debido al importante papel que juega la prolactina en la secreción de GnRH y en la síntesis de esteroides en el ovario, se han tratado de establecer modalidades terapéuticas para la ECND con agonistas dopaminérgicos. Estos estudios han fallado en revelar datos convincentes con respecto al valor de tales agentes en mujeres con ECND (87).

A pesar de lo anterior, De Vane y cols (24), en su artículo refieren que la presencia de galactorrea puede servir como un indicador clínico, señalando aquellas parejas estériles, normoprolactinémicas y ovulatorias que pueden beneficiarse con bajas dosis de bromocriptina administradas al acostarse. El estudio sugiere que entre las mujeres con niveles de PRL sérica igual o mayor a 15 ng/ml, puede ser efectiva la terapia con bromocriptina, concluyendo que en la población del estudio, el tratamiento de tales pacientes con éste medicamento resultó en tasas de embarazo virtualmente normales.

En otros estudios se han encontrado pasajeros niveles elevados de isoprolactina B periovulatorios en pacientes con largos períodos

de esterilidad, habiéndose sugerido que los niveles elevados de prolactina pueden interferir con la función normal del cuerpo lúteo, induciendo luteólisis, además puede interferir con la calidad del huevo y la fertilización o produciendo disturbios en la implantación del embrión.

ANORMALIDADES DEL OVOCITO Y PATOLOGIAS DE LA FUNCION DE LA CELULA ESPERMATICA: Se ha especulado que anomalías del ovocito pueden contribuir a la ECND, aunque su verdadera incidencia entre éstas parejas es descoocida (32, 76, 83).

La calidad de los ovocitos y de las células espermáticas puede ser mejor definida usando fertilización in vitro (82). Se han encontrado significativamente más altas tasas de fertilización en pacientes controles con factor tubario que entre pacientes con ECND. Hull (43) reportó resultados similares al encontrar tasas de fertilización de solamente 36 y 38% para un grupo de pacientes con ECND. A pesar de las observaciones que sugieren una más baja tasa de fertilización en las pacientes con ECND, una vez que la fertilización ha sido lograda, las tasas de embarazo cuando se calculan de acuerdo a los embriones transferidos son similares para pacientes de esterilidad de causa no determinada y los controles.

Un análisis espermático normal y un examen post coital normal,

son dos de los principales criterios para establecer el diagnóstico de ECND. Sin embargo, como se indicó anteriormente al hablar de diagnóstico, un análisis seminal normal no necesariamente indica una función espermática normal. El examen más corrientemente usado para valorar función espermática, es la prueba de penetración espermática en huevo de hamster libre de zona pelúcida, el cual evalúa el potencial del espermatozoide para entrar el ooplasma, pero no valora la calidad de la interacción zona-espermática. La falla del espermatozoide para unirse y penetrar la zona indica un problema del oocito (por ejemplo anticuerpos anti-zona pelúcida) o una función espermática anormal. Para valorar la función espermática dos pruebas adicionales pueden ser realizadas: una es la prueba de hemizona, la cual evalúa la habilidad del espermatozoide para unirse a la zona pelúcida, y la otra examina la habilidad del espermatozoide para penetrar la zona pelúcida

A pesar de todo lo anterior, aunque la prueba definitiva de función normal del ovocito y del espermatozoide es el logro de la fertilización, se recomienda que una pareja sea diagnosticada como portadora de ECND solamente después de una fertilización in vitro exitosa (76).

SINDROME DE FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO: El síndrome de folículo luteinizado no roto (FLNR) fue primeramente descrito

por Jewelewicz. En el síndrome de folículo luteinizado no roto (FLNR), el ovocito no es expulsado del folículo, pero todos los otros eventos asociados con la ovulación tienen lugar, tales como la foliculogénesis, la secreción de 17 beta-estradiol, el pico de LH, la luteinización y la secreción de progesterona (33, 65, 76).

De acuerdo a lo anterior, las pruebas estándares sugestivas de ovulación son positivas, incluyendo la CTB, el endometrio secretor, la producción de moco cervical y el incremento en los niveles de progesterona. Inicialmente la existencia del síndrome fue cuestionada, pero con el uso del laparoscopio como un método objetivo de diagnóstico, ha sido posible confirmar su existencia. Algunos autores como Yasuyuki Mio (65), han asociado éste síndrome con los estadios tempranos de endometriosis.

Las mujeres con FLNR, tienen más bajas concentraciones de 17 beta-estradiol y progesterona en el líquido peritoneal que las mujeres con una verdadera ovulación. Un método diagnóstico más conveniente para establecer la existencia del FLNR es la valoración ultrasonográfica seriada, en el cual se debe apreciar la persistencia del cuerpo lúteo quístico y que puede ser tomado como error para diagnosticar FLNR. La incidencia del síndrome de FLNR es desconocida, pero se estima que varía entre rangos del 9 al 54% de las pacientes con ECND. Aunque el síndrome de

FLNR es más comunmente encontrado en la población estéril comparada con la población normal, su papel en la ECND no ha sido determinado. Su etiología también es incierta, aunque han sido sugeridas hipótesis, que involucran a los mecanismos responsables de ruptura folicular (prostaglandinas y enzimas proteolíticas) como defectuosos. La única modalidad de tratamiento que ha sido sugerida que es efectiva, son los métodos de reproducción asistida, en los cuales los procesos de ovulación son sobrepasados. Tales técnicas incluyen la Fertilización in Vitro (FIV), el GIFT y la transferencia intratubaria de Zigotos (ZIFT). Se ha intentado tratar con Citrato de Clomifeno, gonadotropinas y bromocriptina, pero los resultados son ambiguos, con embarazos logrados tanto en pacientes tratadas como no tratadas.

SINDROME DEL FOLICULO VACIO: Después de la introducción de la FIV, una nueva entidad llamada "folículo vacío" fue identificada. En éste síndrome, los ovocitos no son encontrados en los folículos aspirados después de la inducción de la ovulación.

Cuoulman y cols (19) fueron de los primeros en sugerir la existencia del síndrome cuando ellos fallaron en recuperar los ovocitos en 30 folículos aspirados de cuatro pacientes con ECND que estaban siendo sometidas a FIV. Sin embargo, a pesar de que también otros autores han reportado éste síndrome en pacientes con ECND, no es único en éste tipo de pacientes y también ha sido

observado en pacientes con esterilidad tubaria y endometriosis. También se ha observado que la entidad no es persistente, y que puede ser transitoria, ya que no necesariamente aparece en ciclos subsecuentes. Además la presencia de células de la granulosa en el líquido aspirado del folículo sugiere que la ausencia de ovocitos puede ser secundaria a una falla técnica en el procedimiento de aspiración (76).

ENDOMETRIOSIS OCULTA: Cuando el embarazo no ocurre después de un cierto período de tiempo que siga al diagnóstico inicial de ECND, las pruebas diagnósticas deben ser repetidas y el diagnóstico revalorado. Por ejemplo Pepperell (71) aborda éste criterio. El también sugiere la realización de una segunda laparoscopia si la pareja permanece estéril después de dos años de la primera laparoscopia. Usando éste protocolo, ellos reportan una incidencia de endometriosis del 20% en la segunda laparoscopia en pacientes que previamente habían sido diagnosticadas como normales. Se ha postulado que al momento de la primera laparoscopia, la endometriosis era mínima u oculta y no detectada por esto.

La causa precisa de la esterilidad asociada con endometriosis mínima es todavía oscura; y aunque se ha tratado de explicar de diversas maneras la etiopatogenia de la esterilidad en ésta forma de endometriosis (81, 83, 88), todavía no hay nada totalmente aclarado. La disfunción ovulatoria, incrementa la actividad de

los macrófagos interfiriendo con la función de los espermatozoides, además de que una incrementada concentración de prostaglandinas en el líquido peritoneal también parecen jugar un papel como causantes de esterilidad. Otros autores han cuestionado la existencia de altos niveles de prostanoïdes en la cavidad peritoneal, cuestionando el papel de las prostaglandinas como causa de esterilidad en pacientes con endometriosis mínima.

Por otra parte, la aparición de endometriosis en pacientes con ECND puede ser el resultado de la esterilidad más que su causa. Yasuyuki Mio y otros autores (65) ya han sugerido la asociación del síndrome de FLNR con endometriosis mínima y otros han sugerido que el síndrome puede predisponer a la aparición de endometriosis. Los altos niveles de progesterona en el líquido peritoneal que se encuentran en mujeres ovulatorias inhiben el crecimiento e implantación de células endometriales; sin embargo, las pacientes con síndrome de FLNR tienen bajos niveles de progesterona locales, lo cual permite el implante endometrial; de tal manera que se forma un círculo vicioso en el cual la persistencia de la falla en lograr la expulsión del ovocito del folículo induce endometriosis, lo cual a su vez, contribuye a la esterilidad.

FACTORES INMUNOLOGICOS: La exposición del tracto genital femenino a cualquier estímulo antigénico, puede resultar en una respuesta inmune local o sistémica. Se ha demostrado que los

antígenos encontrados en el líquido seminal o unidos al espermatozoide tienen la habilidad de inducir una autoinmunidad específica con la consiguiente esterilidad. Cuando ésto ocurre los espermatozoides pueden ser incapaces de penetrar el moco cervical o pueden ser susceptibles de que les ocurra una alteración en la motilidad (67, 76).

Los espermatozoides cubiertos con tales anticuerpos pueden fallar en migrar a través del cérvix y alcanzar el sitio de la fertilización. Los anticuerpos han sido demostrados en el suero femenino, en el moco cervical y en el líquido folicular. En el hombre, los espermatozoides son normalmente aislados de la circulación sistémica por la barrera hemo-testicular, la cual es una barrera anatómica y funcional localizada en los túbulos seminíferos. Cualquier disrupción en ésta barrera puede causar que los antígenos entren a la circulación resultando en el desarrollo de anticuerpos. Tanto en el hombre como en la mujer los anticuerpos antiespermatozoide pueden ser a nivel sérico del tipo IgM, IgG e IgA, mientras que los localmente sintetizados son del tipo IgG e IgA.

Los anticuerpos contra los diferentes componentes del espermatozoide pueden afectar la motilidad espermática y su capacidad fertilizante. La incidencia de anticuerpos antiespermatozoides varía de acuerdo a la población estudiada pero las parejas con

ECND se reportan que tienen una más alta incidencia de anticuerpos antiespermatozoides. Se ha reportado que en parejas con ECND, los anticuerpos pueden ser detectados en aproximadamente 12% del suero y 24% del moco cervical en la mujer y en 6% del suero masculino. Sin embargo, se ha estimado que el 20 al 50% de las parejas estériles quienes tienen pruebas positivas para anticuerpos anti-espermatozoides experimentan embarazos espontáneos. El consenso que emerge actualmente es que la esterilidad puede estar relacionada con factores inmunológicos en un pequeño porcentaje de parejas con ECND.

Para el tratamiento de ésta entidad se han usado desde terapia oclusiva con preservativo, pasando por el uso de altas dosis de corticoides hasta la inseminación intrauterina (4, 66), reportándose con ésta última terapia, tasas de embarazos según estudios multicéntricos entre 0 y 50%, con un promedio de 25%.

Además de los anticuerpos dirigidos contra los espermatozoides, las investigaciones también han sido dirigidas hacia la detección de anticuerpos contra componentes del ovocito, en particular la zona pelúcida. El papel de los anticuerpos contra la zona pelúcida permanece incierto, sin embargo su existencia debe sospecharse en parejas con ECND quienes con espermatozoides normales fallan en penetrar el ovocito durante las pruebas de FIV.

INFECCIONES SUBCLINICAS POR MICOPLASMA: Uno de los organismos incluidos en el grupo de los Micoplasmas, el *Ureaplasma urealyticum* ha sido implicado en la falla reproductiva principalmente en lo que se refiere a esterilidad y aborto espontáneo de repetición. Friberg (35) demostró que el 85% de hombres y 91% de las mujeres en un grupo cuidadosamente seleccionado de parejas estériles tenían ureaplasma, mientras en un grupo control de mujeres embarazadas y sus parejas, el *Ureaplasma* fue encontrado en 23% de los hombres y 22% de las mujeres. Sin embargo éste mismo autor y otros (35, 61) no encontraron diferencias en la incidencia de Micoplasmas entre parejas estériles y normales, encontrando Friberg (35) que tratando parejas con más de 5 años de esterilidad con cinco ciclos de Doxiciclina resultó en una tasa de embarazo 27%; sin embargo otros autores (61) no encuentran incremento en la tasa de embarazos en pacientes tratados con ECND. Otros autores han reportado tasas de embarazo en parejas estériles después del tratamiento por *Ureaplasma* entre 5 y 23%. La más alta tasa de embarazos parece lograrse después del tratamiento en pacientes con ECND (67).

La *Chlamydia trachomatis* debido a su papel como agente principal en las salpingitis ha sido implicada como causa de esterilidad, sin embargo su incidencia en pacientes con ECND no es importante.

FACTORES PSICOLÓGICOS Y EMOCIONALES: Los factores psicológicos y emocionales han sido sugeridos como causas de esterilidad, pero ellos son usualmente el resultado más que la causa o razón para la esterilidad prolongada.

Los aspectos emocionales de la esterilidad han sido bien revisados por Seibel y Taymor (73). Aproximadamente en la década de los 60's, el 40 a 50% de los casos de esterilidad se pensaba que eran causados por factores emocionales (13, 20). Hoy en día se cree que los factores emocionales constituyen un factor causal en menos del 5% de todos los casos de esterilidad.

Seibel y Taymor (73) en su revisión hacen alusión de factores fisiológicos que pueden estar afectados en las parejas estériles y que podrían contribuir a la prevalencia de la esterilidad.

Aunque varios autores han notado un incremento de problemas psicológicos entre parejas estériles, poco ha sido probado acerca de que éstos factores fueran la causa de la esterilidad más que un resultado de ella. Estas circunstancias, combinadas con la frustración y la ansiedad experimentadas por la pareja estéril, crea un círculo vicioso que afecta adversamente la relación interpersonal y sexual de la pareja. A pesar de lo anterior, las catecolaminas, prolactina, esteroides adrenales, endorfinas y serotonina afectan la ovulación y a su vez éstos son afectados por la tensión; por

lo tanto, tal tensión podría resultar en esterilidad o aborto habitual.

PRONOSTICO EN LAS PACIENTES CON ECND: Es difícil hasta la fecha encontrar soportes sólidos para valorar los varios aspectos involucrados en el pronóstico de las pacientes con ECND, tratadas o no tratadas por varias razones. Una de éstas razones es el sesgo en la publicación, encontrándose además estudios con datos inconclusos. Otras razones son la naturaleza retrospectiva de varios estudios, la mayoría de los cuales carecen de aleatorización y metodología.

Los factores que afectan al pronóstico mencionados en forma resumida son los siguientes:

1.- El efecto de la duración de la esterilidad sobre el pronóstico para embarazo es poderoso y clínicamente importante. A medida que se incrementa la duración de la esterilidad hay un gradual declive en el pronóstico calculado para una pareja en particular.

2.- Después de 3 años de esterilidad, la tasa de embarazo disminuye aproximadamente 2% por mes (24% por cada año adicional) de esterilidad. Cuando la duración es breve, el pronóstico es relativamente bueno.

3.- No parece haber correlación con la edad del varón, pero para las mujeres después de los 30 años y especialmente después de los 35 años, disminuye la posibilidad de éxito en la búsqueda de embarazo.

4.- Otros factores que afectan el pronóstico son una historia de embarazo previo y la frecuencia del coito, siendo éste último un factor importante en pocos casos. Las tasas de embarazo en la ECND son más altas en parejas con historia previa de embarazo que en aquellas con esterilidad primaria. La tasa de embarazo en pacientes con esterilidad secundaria, definida como la paciente con antecedente de embarazo previo en la misma relación, se ha descrito como aproximadamente el doble que la tasa de embarazo en pacientes con esterilidad primaria (14, 20).

En general, se podría resumir que dentro de los factores pronósticos en pacientes con ECND, los tres más importantes son: la edad mayor de 30 años (según algunos autores de 35), la duración de la esterilidad (mayor de 3 años) y la historia de embarazo previo.

En cuanto a la edad como factor, son varios los autores que la han reportado como un factor pronóstico importante en cuanto al logro de un embarazo (29). Collins (14) con el fin de esclarecer las contribuciones de varios factores clínicos al desarrollo de la esterilidad de causa no determinada y su pronóstico, analizaron

la influencia de la edad de la mujer, duración de la esterilidad e historia obstétrica sobre el pronóstico para embarazo en un estudio multicéntrico de parejas con diagnóstico de ECND. Así, en su reporte sobre 2,106 parejas encontró un 31,7% de embarazos durante el seguimiento y la tasa de embarazo fue significativamente asociada con una corta duración de la esterilidad, con la edad de la mujer y con el diagnóstico de esterilidad secundaria. La tasa acumulada de embarazo a 2 años fue de 36,6%. El diagnóstico de esterilidad secundaria parece ser que mejora el pronóstico aproximadamente al doble. El riesgo relativo de embarazo con esterilidad secundaria es más alto (2, 5 veces) cuando la duración de la esterilidad es de 3 años o menos.

En su estudio, Collins (14) encuentra que la influencia independiente de la edad de la mujer es evidente solamente en el grupo de pacientes con duración de la esterilidad igual a 3 años o más. Al comparar estas parejas con diagnóstico de ECND con parejas normales, encontró que sí había mayor número de pacientes con edad igual o mayor a 30 años entre éste grupo de pacientes al compararlas con otras parejas con otros diagnósticos de esterilidad; sin embargo otras características o variables como la duración de la esterilidad y la historia obstétrica fueron similares. Con respecto al pronóstico, el efecto independiente de la edad de la mujer sobre la expectativa de embarazo fue significativo solamente después de 3 ó más años de duración de la esterilidad; entre tales pacientes, la proba

bilidad promedio de embarazo (27,5%) fue disminuyendo aproximadamente 2% por cada año después de los 26, la cual fue la edad en promedio de las mujeres cuando iniciaron la búsqueda de embarazo. Por otra parte, habiendo sido realizada o no la laparoscopia, la historia obstétrica y la duración de la esterilidad fueron predictores significativos de la probabilidad de embarazo.

En otros estudios (7, 80), como el de Barnea (7), estudiando a 2,500 parejas con diagnóstico de ECND, concluyen que éstas parejas tienen un buen pronóstico: 74% se embarazaron en los dos años iniciales de estudio y 87% se embarazaron en 5 años. Sin embargo, esta tasa es significativamente más baja que la lograda por la población fértil, quienes para alcanzar una tasa de 75% sólo toman 9 meses.

Otros autores (como Drake y cols, (30), tomando en cuenta otros factores, han valorado la utilidad de la laparoscopia diagnóstica en las pacientes con ECND, encontrando que en 75% de las pacientes alguna anomalía había sido encontrada.

Con respecto a las probabilidades de embarazo en cuanto a tasas, la mayoría de los estudios sobre ECND reportan tasas de embarazo que no cuentan para pérdidas u otros eventos presentados durante el seguimiento. Esta tasa de embarazo la cual probablemente esté diferente de la real, varía de 22 a 57% entre parejas en estudios de seguimiento o en parejas no tratadas en estudios controlados.

La fecundabilidad o la tasa de embarazo por ciclo es otra manera útil de expresar el pronóstico en estas parejas, debido a que los resultados del tratamiento son frecuentemente citados en tales términos. La fecundabilidad para 76 parejas no tratadas fue de 0,02 por ciclo ó 2% en un estudio (68).

Las tasas acumuladas de embarazo son generalmente más altas entre parejas con una más corta duración de la esterilidad tal y como lo reporta Hull en su estudio (43). Este autor señala que el principal factor determinante de la probabilidad de embarazo es la duración de la esterilidad, según su estudio por debajo de 3 años de duración de la esterilidad, la falla en lograr la concepción es únicamente debida a una adversidad en la probabilidad y que las parejas sólo necesitarán explicación y entendimiento. Después de más de 3 años de ECND y especialmente después de 5, la probabilidad empeora significativamente.

El embarazo entre parejas con ECND no tratadas, depende de la probabilidad de que varios de los defectos descubiertos pueden corregirse automáticamente con el paso del tiempo. Si el defecto es severo es más probable que la pareja permanezca estéril, por lo tanto, se observan más bajas tasas de embarazo entre parejas con larga duración de la esterilidad. Cada mes adicional de esterilidad por encima del promedio, reduce la probabilidad de embarazo 2% por mes o sea 25% por año. Una historia de embarazo previo aumen-

ta aproximadamente 1,8 veces la probabilidad de embarazo; además por cada año por encima de los 30, la tasa de embarazo se reduce 9% aproximadamente (13, 54, 80).

TRATAMIENTO: Las alternativas de tratamiento para las pacientes con ECND son múltiples (46). Lo primero y más importante que debe ser reconocido, es que pueden ocurrir embarazos espontáneos en pacientes con ECND. Aún con los defectos menores en la función reproductiva que se sabe existen en éstas pacientes, han sido documentados los embarazos independientes del tratamiento (56). Claro está que si se encuentran anomalías específicas, deben escogerse modalidades de tratamiento también más específicas. En el caso de los defectos de la función espermática, éstos usualmente requieren FIV, GIPT o ZIFT (2).

Si no se encuentran defectos específicos después de realizar la metodología diagnóstica básica, el tratamiento empírico debe ser considerado. Existen varios tratamientos "empíricos" que no tienen ninguna base científica reconocible como por ejemplo el uso de Bromocriptina, hormonas tiroideas, danazol y antibióticos.

Con relación al uso de Bromocriptina y Hormonas tiroideas, la obtención de una determinación sérica en la mitad del ciclo, o en cualquier día del ciclo, así como la determinación de pruebas de función tiroidea para descartar hipotiroidismo subclínico, pueden

ser comprensible y aceptadas dentro del protocolo diagnóstico, debido a que la alteración en los niveles de éstas hormonas pueden asociarse con defectos ovulatorios y pueden jugar un papel en los desórdenes menstruales; sin embargo si los niveles de la PRL y de las pruebas de función tiroidea (PFT) se encuentran normales y no hay galactorrea evidente, no hay lugar racionalmente para el uso de Bromocriptina o reemplazo tiroideo. Sólo en casos en que los niveles de PRL se encuentren en límites del rango normal, se considera probablemente efectiva la terapia con Bromocriptina tal y como lo demuestra De Vane y cols. (24) en su publicación.

Con respecto al uso de Danazol, Thomas y cols (81) en su estudio señalan que a pesar de que en los estadios iniciales de la endometriosis han demostrado anormalidades en las prostaglandinas, en los ovocitos (83, 88), en la acción de los macrófagos peritoneales, en el fenómeno inmune y en los factores endócrinos, ninguno de ellos ha demostrado tener impacto definitivo sobre la fertilidad y concluyen que ellos no han demostrado que la endometriosis mínima o leve sea causa directa de esterilidad y aun aún más, puede ser irrelevante en el diagnóstico. En lo que sí están de acuerdo es que la enfermedad si no es tratada se deteriora o avanza y por lo tanto, una terapia médica o quirúrgica es importante aun en pacientes con enfermedad asintomática; sin embargo también son enfáticos en afirmar, que los clínicos no deben asumir que ellos están resolviendo el problema de la esterilidad mediante el tratamiento de la endometriosis y

deben seguir considerando a éstas pacientes como portadoras de ECND.

En cuanto al tratamiento antibiótico, se sabe que aunque deben ser obtenidos cultivos cervicales y uretrales en las parejas estériles en general y ello incluye a las pacientes con ECND, los cultivos para *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis* no tienen ni la sensibilidad ni la especificidad necesaria o requerida para ofrecer tratamiento rutinario a éste tipo de pacientes, a menos que existan resultados realmente positivos. En experiencia del autor (56), no se debe tratar rutinariamente a la pareja con antibióticos sobre todo si el moco cervical es normal y la biopsia de endometrio no muestra evidencia de células inflamatorias.

Matthews y cols (61) en su estudio, señalan claramente que los resultados de la investigación no soportan la idea que la infección por *Mycoplasma* es una causa importante en pacientes con ECND, encontrando tasas de embarazo similares (16%) entre pacientes tratadas y aquellas no tratadas o "tratadas" con un placebo; aunque no excluye la posibilidad de que ciertas infecciones por *Mycoplasma* pudieran ser factores responsables de esterilidad. También señalan que el tratamiento en casos de cultivos positivos es lógico, ya que ayuda a curar y restaurar la función fisiológica de las células endoteliales inflamadas en el tracto reproductivo. En relación con esto, Friberg en su revisión (35) sobre "Mycoplasmas y Ureaplasmas en esterilidad y aborto", señala que en reportes iniciales, se incluían

datos de tasas de embarazo de hasta 27% en relación a la erradicación del Ureaplasma. Sin embargo varios autores no están de acuerdo en implicar al Ureaplasma como causa importante de esterilidad.

En general, podríamos partir que las opciones de tratamiento en una paciente con ECND podrían incluir:

- . Manejo expectante

- . Inducción de la ovulación (hiperestimulación ovárica)
 - . Citrato de clomifeno
 - . Menotropinas: FSH pura, FSH + LH

- . Procedimientos de reproducción asistida
 - . Inseminación intrauterina (IIU), sola o asociada con hiperestimulación ovárica.
 - . Inseminación intraperitoneal
 - . Transferencia intratubaria de gametos (GIFT)
 - . Transferencia intratubaria de Zigotos (ZIFT)
 - . Fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE).

Iniciando con el TRATAMIENTO EXPECTANTE, estudios de seguimiento han demostrado embarazos espontáneos en parejas con esterilidad de causa no determinada. Antes que nada es necesario conocer que la probabilidad o tasa de fecundidad mensual de una paciente normal,

es de aproximadamente 20 a 25% (5). La fecundidad de la mujer y el tiempo requerido para lograr un embarazo varía considerablemente, dependiendo de la edad, causa de la esterilidad y multiplicidad de factores contribuyentes a la esterilidad. Amso y Shaw en su publicación (6) señala por ejemplo que la fecundidad para una pareja con ECND primaria de 2 ó más años de duración es de 0,0083 y que el tiempo promedio para el logro de un embarazo es cercano a los 10 años.

Relacionado con lo anterior Hull (41) señala que los factores determinantes de la probabilidad de concebir naturalmente son la edad de la mujer y aún más importante la duración de la esterilidad. Los hallazgos de su estudio de 1985 (43) demuestran la naturaleza heterogénea de la ECND; en particular:

1.- Parejas con ECND de menos de 3 años de duración son la mayoría realmente normal y han tenido simplemente una más baja probabilidad de concepción (subfértil). La mayoría concibirán dentro de los dos primeros años de intentarlo y sólo necesitan consejos, no habiendo evidencia que soporte el concepto de dar tratamiento, ni simples como sería el caso del Citrato de Clómifeno ni mucho menos métodos de Reproducción Asistida a menos que la paciente se encuentre por encima de los 30 años.

2.- Después de 3 años de duración de la esterilidad, la probabilidad de embarazo realmente se ensombrece. La probabilidad mensual

baja aproximadamente 1-3% (24, 41).

En un estudio de seguimiento de pacientes con esterilidad primaria o secundaria (ECND), Templeton y Penney (80) encontraron que - cerca del 66% de aquellas con esterilidad primaria y 79% de aquellas con esterilidad secundaria concibieron durante un período de 9 años, siendo después de 4 años de manejo expectante la tasa de embarazo de 13 y 26% para el mismo grupo de pacientes respectivamente.

Con respecto a ésto, resultados comparables fueron obtenidos por Lenton y cols (54) quienes reportaron una tasa acumulada de embarazo de 36 y 79% a 7 años para pacientes con esterilidad primaria y secundaria. Verkauf (84) reportaron tasas todavía más favorables: después de 3 años de tratamiento expectante, cerca de 60% de las parejas con ECND concibieron. Sin embargo éstas tasas de embarazo espontáneo están considerablemente más bajas que las de la población fértil normal (4, 19, 54, 67). Como ya se había dicho los factores de pobre pronóstico para embarazo espontáneo incluyen el diagnóstico de esterilidad primaria, edad mayor de 30 años y duración de la esterilidad mayor de 3 años en promedio (86).

Los embarazos espontáneos en las parejas con ECND pueden - ocurrir durante el proceso de evaluación después de varios procedimientos diagnósticos (10) o después de suspender cualquier protocolo de tratamiento (9, 10).

Collins (15) analizó 1,145 parejas estériles durante un período de 2 a 7 años de seguimiento para determinar la frecuencia de embarazo que ocurría independientemente de tratamiento. Ellos encontraron que el embarazo ocurrió en 41% de las parejas que suspendieron el tratamiento y en 35% de las parejas que no habían recibido ningún tratamiento y concluyeron que el potencial para la recuperación espontánea de la fertilidad es alta y que puede ser éticamente aceptable escoger el tratamiento expectante en un grupo seleccionado de pacientes. Desafortunadamente, ésta forma de tratamiento es difícil de aplicar ya que las parejas con ECND frecuentemente cuestionarán a su médico para que les de "algo" para resolver su problema y pueden rehusar el aceptar un tratamiento expectante. Tales parejas frecuentemente encontrarán un médico que esté de acuerdo con el manejo médico activo para el tratamiento de su esterilidad.

En vista de la baja tasa de embarazo espontáneo reportada por varios autores (54, 80) la mayoría de los médicos tratantes usualmente intentarán una o más modalidades de tratamiento.

CITRATO DE CLOMIFENO: Estudios controlados de tratamiento con Citrato de Clomifeno han demostrado ligera significancia en cuanto al beneficio de ésta terapia, reportándose tasas de embarazo de 3 a 19% por ciclo durante períodos de tratamiento de 3-4 ciclos (23, 34, 37).

En el estudio de Fisch (34), 177 pacientes se dividieron aleatoriamente y de manera doble ciega en 4 grupos:

- . Parejas a quienes se les dió placebo y solución salina IM.
- . Parejas que recibieron placebo y hCG parenteral.
- . Parejas que recibieron Citrato de Clomifeno únicamente.
- . Parejas que recibieron Citrato de Clomifeno y hCG.

Es de anotar que uno de los propósitos del estudio también fue valorar el soporte de la fase lútea con hCG. Las pacientes fueron seguidas por seis meses y el tratamiento se dio durante 4 ciclos: las tasas de embarazo en los 4 grupos fueron de 0, 11, 19 y 7.6% respectivamente, concluyendo los autores la efectividad del tratamiento con Citrato de Clomifeno.

Antes de iniciar el tratamiento a base de menotropinas como otra terapia alternativa en el tratamiento de la ECND, es necesario decir que el único tratamiento empírico que ha demostrado beneficio es la inducción de la ovulación con o sin inseminación intrauterina. Lo que éste régimen de tratamiento logra, es cambiar la curva de fecundidad alterada en las pacientes con esterilidad de causa no determinada y producir una tasa de fecundidad más cercana a lo normal. Así, la eficacia del proceso se amplía y el tiempo requerido para lograr un embarazo se acorta.

Se recomienda el uso de inductores de ovulación antes de referir a una pareja a GIFT, ZIFT o FIV-TE.

El uso de inductores de ovulación para la ECND ha sido reconocido como tratamiento efectivo sobre la base teórica de los siguientes argumentos:

1.- La inducción de múltiples folículos expone al espermatozoide a múltiples ovocitos, por lo que se incrementa la probabilidad de una fertilización, asumiendo que todos los ovocitos alcanzan las trompas de Falopio.

2.- El reclutamiento folicular múltiple y los altos niveles de estrógenos resultantes pueden corregir defectos sutiles en la actividad secretoria del endosalpinx.

3.- El mejoramiento en la foliculogénesis puede compensar problemas asociados con defectos en la fase lútea mediante la producción de múltiples cuerpos lúteos, por lo tanto esto se traduce en una mayor producción de Progesterona y en un incremento en la receptividad del endometrio a la implantación y desarrollo del embarazo.

Aunque muchos de los estudios han examinado la inducción de la ovulación con Citrato de Clomifeno como medicamento de elección, varios han sido los autores que han reportado el uso de gonadotro-

pinas (5, 9, 12, 17, 27).

Aunque no hay datos firmes que soporten el concepto de que el uso de la gonadotropina menopáusica humana (hMG) es superior al Citrato de Clomifeno para la hiperestimulación empírica, hay un consenso general de que la primera es más eficaz. Esto puede deberse al hecho de que la estimulación y su respuesta es más agresiva y da como resultado más folículos.

GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA (hMG): Comparando los resultados de varios estudios en los cuales la hMG ha sido usada, se han reportado tasas de embarazo entre 12 y 40% durante 4 ciclos y aquellos en los cuales el Citrato de Clomifeno ha sido usado resultando en tasas de embarazo de aproximadamente 19% en 4 ciclos, sugiere que la hMG puede ser ligeramente más eficaz. Realmente se necesitan estudios aleatorizados para aclarar definitivamente ésto.

Como se dijo anteriormente, la hMG al permitir la superovulación, incrementa la eficacia de la foliculogénesis y en conjunción con la hCG puede mejorar la eficacia de la ovulación. De acuerdo a lo anterior debido a que más folículos son reclutados, el número total de ovocitos disponibles para la ovulación se incrementa y así se mejora la curva de fertilidad.

Con el fin de determinar el valor del uso de menotropinas para-

el tratamiento de la esterilidad de causa no determinada, Simon y Laofar (77) compararon la eficacia de éste tratamiento con el logrado en una población similar tratada con FIV-TE. Los autores evaluaron dos grupos de pacientes: el primero consistió de 87 pacientes sometidas a 446 ciclos de inducción de ovulación con menotropinas y el segundo grupo comprendió 72 pacientes sometidas a 108 ciclos de FIV-TE. En todas las pacientes se realizó diagnóstico de ECND de acuerdo al protocolo básico. La tasa de embarazo por ciclo fue de 6,7% en el grupo de pacientes tratadas con Menotropinas y 18,5% por embrión transferido en el grupo sometido a FIV-TE. La hiperestimulación ovárica se asoció o fue más comúnmente encontrada en el grupo sometido a FIV-TE, así mismo la tasa de aborto en este grupo fue 25% siendo más alta que en el grupo sometido a inducción con Menotropinas; sin embargo en los resultados se nota lo siguiente: en el grupo de menotropinas, la tasa acumulada de embarazo fue de 8% aproximadamente en el primer ciclo y subió a 45% en el séptimo ciclo, siendo después de tres ciclos de 23%, lo cual es comparable a la lograda con un ciclo de FIV-TE, o sea 22%. Además 6 a 7 ciclos de tratamiento con menotropinas produce mejores resultados que dos ciclos de FIV-TE (30%) y es comparable a la lograda con tres ciclos (45%). Debido a que la tasa de aborto en el grupo de FIV-TE fue más alta que en el grupo de pacientes tratadas con menotropinas, la eficacia del tratamiento con menotropinas resulta más obvia cuando se calcula la tasa acumulada de "llevar un bebé a casa", ya que ésta tasa después de tres ciclos de tratamiento

con menotropinas (22%) excede a la lograda con un ciclo de FIV-TE (17%) y fue igual a la lograda con dos ciclos (21%). Así mismo, siete ciclos de tratamiento con menotropinas resultan en una tasa de "llevar un bebé a casa" de 36% comparable a la lograda después de tres ciclos de FIV-TE que logra una tasa de 38%.

Este estudio, aunque retrospectivo, demuestra que el tratamiento con menotropinas para la ECND tiene una tasa de éxito comparable a la lograda con FIV-TE, teniendo la ventaja de que el primero es menos costoso y conlleva menor riesgo que un procedimiento quirúrgico como el GIFT o el FIV-TE.

Se estima que éste tratamiento pudiera disminuir entre un 30 a 40% el número de pacientes con ECND que se someten a uno de los procedimientos más costosos y difíciles de reproducción asistida para lograr un embarazo. Lo anterior viene a confirmar o concluir que el GIFT y el FIV-TE deben ser empleados como modalidades de manejo de "segunda línea" solamente después que ha fallado el tratamiento con menotropinas.

En la siguiente tabla se resumen los estudios que han usado menotropinas con la tasa de fecundidad por ciclo:

Tabla III

COMPENDIO DE ESTUDIOS QUE HAN USADO MENOTROPINAS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD DE CAUSA NO DETERMINADA

AUTOR	AÑO	PROTOCOLO INDUCCION	Nº. DE PACIENTES	TOTAL CICLOS	IUI (?)	FEUNDIDAD POR CICLO	TASA EMB. ACUMULADA
LAUFER	1989	HMG	87	446	?	6,3	45.0
FIORRETI	1989	CC/HMG	13	53	±	13.2	48.5
CHAFFKIN	1989	HMG	—	54	SI	31.0	—
WEINER	1988	HMG	97	388	NO	3.0	12.4
SERIAL	1988	HMG	22	34	SI	26.4	40.0
DICKEY	1988	HMG	5	5	SI	40.0	—
MOORE	1987	CC/HMG	—	27	SI	26.0	—
DODSON	1987	HMG	19	31	SI	19.0	—
FORRIER	1986	CC/HMG	10	?	NO	?	30.0
SHER	1984	HMG	5	5	SI	40.0	—
WANG	1979	HMG	6	13	NO	23.0	50.0

Tomado de: Corsan G, Kemmann E: The role of superovulation with
menotropins in ovulatory infertility: a review. Fertil
Steril 1991, 55: 468-77.

Además de los anteriores, existen numerosos reportes en la literatura, donde señalan el tratamiento con menotropinas (hMG) como efectivo para el tratamiento de la ECND.

El medicamento predominante usado para la estimulación ovárica en el tratamiento de la ECND, son las menotropinas, no el citrato de clomifeno; sin embargo a pesar de que se debería hablar extensamente de ésta alternativa de tratamiento, no existe un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que estime el impacto de la hMG sobre la tasa de embarazo en la ECND. A pesar de lo anterior, en adelante se expondrán algunos estudios, unos controlados, aleatorizados y otros no, que expresan cifras que pueden determinar la efectividad de la hMG.

Chaffkin y cols (12) en su estudio comparó la efectividad de varios tratamientos así: IIU sola, hiperestimulación ovárica controlada con menotropinas sola (hMG) (HOC) e IIU + HOC como alternativas de tratamiento en Factor masculino, Factor cervical, endometriosis y ECND. La distribución de pacientes con respecto a cada modalidad de tratamiento fue así: 56 parejas recibieron tratamiento con IIU únicamente, 131 parejas se trataron con hMG y 135 parejas fueron tratadas con la combinación de hMG + IIU resultando en tasas de embarazo en las pacientes de ECND de 5.5% cuando se trataron con hMG únicamente.

Crosignani y cols (21), en un estudio comparativo, controlado, aleatorizado y multicéntrico que involucró a 19 centros europeos y - que comparó la efectividad de cinco diferentes modalidades de tratamiento en pacientes con ECND, incluyó a 444 pacientes que llevaron un total de 649 ciclos de tratamiento, encontró después de valorar la efectividad de la IIU, la inseminación intraperitoneal (IIP), el-GIFT y la FIV-TE, encontró tasas de embarazo con HOC únicamente de - 15,3% y concluyó que en general, el uso de cualquiera de las alternativas de tratamiento mejora de manera importante las tasas de embarazo si se compara con la tasa de embarazo espontáneo esperada, pero no se encontró evidencia de la superioridad de ninguno de los métodos sobre otro, aunque las tasas de embarazo con HOC únicamente fueron las menores reportadas al compararlas con las tasas reportadas con los otros tratamientos, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. A pesar de que este estudio se acerca a lo ideal de un estudio controlado aleatorizado tiene varias fallas metodológicas, como por ejemplo que carece de grupo control, además de que sólo en dos de los centros hubo aleatorización; así como que en varios centros las muestras fueron muy pequeñas. Todo lo anterior conlleva a la falta de homogeneidad en el tamaño de la muestra entre las alternativas de tratamiento, lo cual hace que se limite el poder de análisis y las diferencias entre los grupos.

Por otra parte, Hogerzeil y cols (40), trataron de determinar el éxito de GIFT sobre la hiperestimulación ovárica controlada con

menotropinas (HOC + hMG) en las pacientes con ECND, encontrando luego de evaluar 43 ciclos de GIFT y 44 ciclos de HOC + hMG tasas de embarazo de 13.2 y 9.1%, lo cual no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre las dos alternativas de tratamiento, lo anterior, a pesar de que los tratamientos se llevaron a cabo entre pacientes con esterilidad mayor de tres años de duración, lo cual como ya se anotó anteriormente disminuye las posibilidades de éxito en cuanto a las tasas de concepción esperadas.

Kirby y cols (51) en su análisis prospectivo compara la eficacia de la IIU sin hiperestimulación contra la efectividad lograda con coito sin hiperestimulación, encontrando tasas de embarazo en pacientes con ECND de 4,1% y 2,4% respectivamente lo cual no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. El mismo autor comparó lo mismo en otros factores como el cervical y el masculino clasificando éste último como afectado de manera moderada y severa, encontrando diferencias estadísticamente significativas al momento de comparar las dos alternativas de tratamiento ya enumeradas, sólo en el factor masculino severamente alterado. Otro estudio aleatorizado (Martínez y cols, 59), se trazó como objetivo el demostrar las diferencias en cuanto a las tasas de embarazo después de un surgimiento espontáneo o inducido del pico de LH o si había diferencias después del tratamiento con menotropinas (hMG) más IIU o coito programado.

Para comprobar lo anterior, tomó una muestra de 48 pacientes con Factor masculino (n=16) y con ECND (n=32), llevándose a cabo un promedio de 3,6 ciclos por paciente y dividiéndose la muestra en cuatro grupos: hCG como inductor de pico de LH + IIU, hCG como inductor de pico de LH + Coito, pico espontáneo de LH + IIU, pico espontáneo de LH + coito. A todas las pacientes se les dio tratamiento con menotropinas como inductor de ovulación, encontrando tasas de embarazo de 7,5; 8,8; 5,5 y 0% respectivamente en la población general (F. masculino y ECND) y encontrando tasas de embarazo en las pacientes con ECND de 8,7% cuando se usó IIU y de 4,3% cuando tuvieron coito programado. Los autores concluyen que las tasas de embarazo obtenidas no tienen diferencia estadísticamente significativa en cuanto al uso de hCG como inductor del pico de LH y tampoco pudieron concluir la existencia de mejores tasas de embarazo con diferencia estadísticamente significativa después de dar hMG con IIU o con coito, con lo cual definen que ningún método parece ser superior a otro, aunque las tasas de embarazo luego de IIU fueron ligeramente superiores, un definitivo mejoramiento en las tasas de embarazo después de IIU comparadas con las que siguen a coito programado no pudo ser demostrado en éste estudio.

En otro estudio de este mismo autor (60), donde investiga las tasas de embarazo con Citrato de clomifeno + IIU, concluye que el citrato de clomifeno como inductor de poli-ovulación no muestra reales efectos benéficos en cuanto a tasas de embarazo se refiere,

ni después de IIU o coito programado cuando se compara con ciclos espontáneos, sin embargo si encontró diferencias significativas cuando comparó la tasa de embarazo posterior a IIU contra la resultante de coito programado. Es de anotar que éstos dos trabajos debido al uso de un heterogéneo grupo de pacientes, a una metodología compleja y a la carencia de un grupo control no tratado, hacen su interpretación verdaderamente difícil.

Melis y cols (63) en su estudio señalan el verdadero valor de la HOC ya sea con citrato de clomifeno o menotropinas (hMG) independientemente de que se use IIU o no. Ellos tomaron parejas con F. masculino y ECND, dividiéndolos en dos grupos de tratamiento:

Grupo 1: Ciclos naturales + IIU

Grupo 2: Citrato de clomifeno + IIU.

Encontrando en las parejas con ECND lo siguiente: de 16 parejas con ECND en el grupo uno, hubo un embarazo y de nueve parejas con ECND en el grupo dos, hubo 0 embarazos. Posteriormente tomaron 17 parejas que no se habían embarazado con los anteriores tratamientos y las estimularon con citrato de clomifeno + FSH + IIU encontrando tasas de embarazo de 58,8% por paciente, tasa que contrasta con la obtenida con los tratamientos en los grupos 1 y 2 que fueron 10 y 8.3% respectivamente. De lo anterior, se deduce que la HOC con menotropinas mejora significativamente las tasas de embarazo

independientemente de que se acompañe o no de IIU. El efecto benéfico de las menotropinas radica en su capacidad de reclutar múltiples folículos con ovocitos maduros, lo cual es el factor más importante para aumentar las tasas de embarazo en pacientes con ECND.

Otro autor que defiende el uso de las menotropinas (hMG) en el tratamiento de la ECND es Serhal y cols (74) quienes tomaron en su estudio a 62 parejas con diagnóstico de ECND formando tres grupos de tratamiento:

Grupo 1: Ciclos espontáneos + IIU.

Grupo 2: HOC + coito programado.

Grupo 3: HOC con hMG + IIU.

Resultando lo anterior, en tasas de embarazo por ciclo de 3,33; 6,1 y 26,4% respectivamente, demostrando que aunque la HOC con hMG es importante en el tratamiento de la ECND, sí hubo diferencia significativa con respecto a la tasa de embarazo por paciente y por ciclo entre la HOC con hMG + IIU contra la IIU únicamente o la HOC con hMG solamente.

Por su parte Wang y cols en 1979 (85), reportaron sus tasas de embarazo en pacientes con ECND primaria usando menotropinas (hMG). Ellos reportan una tasa de embarazo por ciclo de 23,07%, al realizar 13 ciclos de tratamiento en 6 pacientes. Aunque el estudio carece

de grupo control, está de acuerdo con las tasas reportadas por otros autores después de éste estudio.

Por su parte Weiner y cols (86), administraron Pergonal (hMG) a 97 pacientes quienes estaban en espera por 8 a 10 meses para ingresar al programa de FIV-TE, recibiendo 4 ciclos cada una. El 60% de ellas había estado bajo corrección de endometriosis o de enfermedad tubaria. El grupo control consistió en 48 pacientes, quienes también estaban en espera de un ciclo de FIV-TE y que no quisieron entrar a un tratamiento "empírico". Ellos encontraron una tasa de embarazo por paciente de 12,4% en el grupo tratado con hMG - contra lógicamente 0% de embarazos en el grupo control. Posteriormente al ingresar al programa de FIV-TE se logró una tasa de embarazo por paciente de 7,9%. De lo anterior se desprende la utilidad de -- las menotropinas, lo cual se demuestra por las tasas de embarazo logradas con una terapia "empírica" de 12,4% al compararlas con la tasa de embarazo lograda después de FIV-TE (8%) y con las tasas espontáneas de embarazo logradas en el grupo tratado con hMG (1%) y con las tasas espontáneas logradas en el grupo control (4%).

De todos los estudios anteriores, se deduce la efectividad de la terapia con menotropinas (hMG) en el tratamiento de la ECND.

CITRATO DE CLOMIFENO VS MENOTROPINAS: Aunque no hay datos muy sólidos que sostengan la superioridad de las menotropinas sobre

el citrato de clomifeno, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la hMG es más eficaz (9, 26).

Existen autores como Fisch y cols (34) quienes a través de su estudio demuestran la eficacia del citrato de clomifeno: ellos dividieron su población de estudio en cuatro grupos:

Grupo 1: Recibieron placebo.

Grupo 2: Placebo + hCG.

Grupo 3: Citrato de clomifeno únicamente

Grupo 4: Citrato de clomifeno + hCG.

Es de notar que los autores aparte de comprobar la eficacia del citrato de clomifeno (CC) querían examinar si el soporte de la fase lútea con hCG podía incrementar la tasa de embarazo en éste grupo de pacientes con ECND. Las tasas de embarazo resultantes fueron de 0, 11, 19 y 7,6% respectivamente en los cuatro grupos de tratamiento, concluyendo que el CC es un tratamiento efectivo en las pacientes con ECND, que la hCG no pareció mejorar las tasas de embarazo y que las tasas de embarazo que ocurrieron independientes de tratamiento en éstas pacientes del estudio son importantes y confirman observaciones previas de que un número de parejas concebirán sin tratamiento alguno.

Por su parte Deaton y cols (23), estudiaron la efectividad

-- del citrato de clomifeno + IIU comparándola con la tasa de embarazo en ciclos naturales seguidos por coito programado en las mismas pacientes. Ellos encontraron tasas de embarazo en pacientes con ECND de 9,7% superior a las logradas con ciclos naturales + coito programado (3,3%); con lo cual concluyen la efectividad del CC en el tratamiento de la ECND.

A pesar de los éxitos anteriores, Hammond y cols (39) en su estudio y Randall y cols (72) señalan en sus estudios los efectos deletéreos del CC como causa de efectos adversos como el síndrome del folículo luteinizado no roto, la reducción en el puntaje del moco cervical (Insler, 1988), la reducción del grosor endometrial, aparte de los efectos sobre el desarrollo embrionario. Por su mecanismo de acción antiestrogénico, el CC favorece el desarrollo folicular, incrementando así los niveles de estrógeno y progestagenos. Su principal mecanismo de acción involucra un aumento de los niveles de FSH y LH y ésta elevación de los niveles de LH puede tener un efecto adverso sobre el desarrollo del ovocito. La subsecuente depresión de las gonadotropinas por debajo de los niveles normales puede ser un resultado de factores inhibitorios del ovario como consecuencia de una foliculogénesis múltiple. Contrastando con los hallazgos de los autores anteriormente citados, Martínez y cols (60), en su estudio sobre CC + IIU en pacientes con ECND, concluyen que el citrato de clomifeno no mejora significativamente las tasas de embarazo, pero que la IIU tiene definitiva ventaja sobre el coito

programado en pacientes con ECND.

Así mismo, los autores en otro estudio (59) hacen alusión al hecho de que el citrato de clomifeno al inducir poli-ovulación no mostró beneficio en cuanto a las tasas de embarazo, pero que sí se ha demostrado mayor efecto benéfico de las menotropinas (hMG) ya que además de inducir poli-ovulación puede corregir defectos sutiles de posibles desórdenes ovulatorios que todavía no son claramente descubiertos, además de demostrar tasas de embarazo de 7,5 y 5,5% después de IIU y de coito programado respectivamente.

INSEMINACION INTRAUTERINA: Un estudio controlado acerca de la IIU únicamente realizado por Kerin y cols (50) encontró tasas de embarazo por ciclo de 21% contra 2% en los controles no tratados. Este fue un estudio con reporte preliminar, pero realmente el estudio nunca ha sido repetido y tales resultados nunca han sido logrados por otros autores.

Otros autores como Sher y cols (75) sugieren y demuestran en su estudio que usando IIU únicamente para el tratamiento de la ECND pudiera resultar en tasas de embarazo de hasta 40% después de seis ciclos.

La base teórica para el uso de la IIU en la esterilidad de causa no determinada, se basa en el hecho de que con la IIU un número

mayor de espermatozoides móviles son colocados cerca del ovocito ovulado, incrementándose posiblemente la probabilidad de fertilización y embarazo.

Kirby y cols (51) valoraron el uso de la IIU sobre el coito programado. En su estudio sobre 285 parejas a quienes se les realizó 600 ciclos con IIU y 505 ciclos con coito programado, encontraron en las pacientes con ECND tasas de embarazo con IIU de 4,1% y con coito de 2,4%, no alcanzando diferencia estadísticamente significativa y ocurriendo todos los embarazos en el primer ciclo de tratamiento.

Byrd y cols (11) en su investigación sobre el tratamiento de la ECND con IIU de espermatozoides lavados, reportan tasas de embarazo con IIU únicamente de 42,8% comparándola con la tasa de embarazo espontáneo que según el autor varía entre 8 y 25% debiéndose lograr durante un largo período de tiempo; aunque algunos autores reportan todavía menores tasas de embarazo espontáneo. En su estudio la tasa de embarazo espontáneo fue de 1,3% aunque hay que anotar que se trataba de pacientes con esterilidad de más de 3 años de evolución.

A pesar de los hallazgos anteriores, hay autores (66) quienes señalan que la IIU es de dudoso valor en el tratamiento de la ECND.

Otros autores en estudios comparativos de diferentes modalidades de tratamiento aunque sin grupo control, señalan tasas de embarazo de 0.0% con IIU únicamente en esterilidad de causa no determinada al compararla con las tasas logradas con hMG únicamente (5,5%) o con hMG + IIU (32,6%) (12).

Crosignani y cols (21) en su estudio multicéntrico en Europa señala tasas de embarazo con IIU solamente de 27,4% que fueron totalmente comparables a las logradas con inseminación intraperitoneal (IIP), GIFT, FIV-TE y HOC con hMG en pacientes con ECND.

En un estudio retrospectivo usando análisis de tablas de vida de ciclos de IIU, Friedman y cols (36) evaluaron las tasas de embarazo de pacientes con Factor cervical, Factor masculino y ECND. Hubo 59 pacientes tratadas con IIU para ECND, en las cuales la fecundidad por ciclo fue de 6,3% y aunque no hubo grupo control para comparar, 91 pacientes con factor cervical tuvieron una tasa de fecundidad de 12,2% la cual fue significativamente más alta que la observada para pacientes con ECND. Los autores también señalan que si después de 4 ciclos no hay embarazo, se debe cambiar el tratamiento.

Aunque la base teórica para la cual fue inicialmente usada la IIU fue para pacientes con problemas de factor cervical o masculino, en quienes se ha demostrado una alteración, realmente no existe una base teórica adecuada para su uso en pacientes con ECND, en

quienes aparentemente todo se encuentra normal. En relación con -
ésto, Hull y cols (44) señalan en su estudio, que aun en pacientes
en quienes la prueba post coital esté alterada, se ha demostrado
que el espermatozoide incapaz de penetrar el moco cervical, es
generalmente capaz de fertilizar el ovocito.

Mellis y cols (63) en su estudio reporta tasas de embarazo con
IIU únicamente de 6,25% en pacientes con ECND las cuales son total-
mente comparables a las logradas después de dar CC + IIU (8,3%).

Contrario a lo anterior, Nulsen y cols (70) al comparar la efi
cacia de la HOC on hMG + IIU, contra la eficacia de la IIU única-
mente, encuentran tasas de embarazo de 19,3 y 2,4% respectivamente
y concluyen el valor de la combinación de HOC + IIU sobre la
IIU únicamente.

Asi mismo, Serhal y cols (74) señalan tasas de embarazo
usando IIU solamente en pacientes con ECND de 3,33 por ciclo que -
aunque no guardan diferencia significativa con las obtenidas des-
pués del uso de hMG únicamente (6,1%), sí son menores que éstas u
timas.

**HIPERESTIMULACION OVARICA (CITRATO DE CLOMIFENO, MENOTROPI-
NAS) + INSEMINACION INTRAUTERINA:** Varios estudios han demostrado
que la hMG + IIU juntas en el tratamiento de la ECND resultan
en más altas tasas de embarazo cuando se comparan con las logra-
das con IIU únicamente (2, 5, 27, 74).

ESTA TASA NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA

79.

Los argumentos que han sido sacados a favor del uso aditivo de IIU más HOC son: Mejora el tiempo óptimo de la ovulación, lo cual incrementa las probabilidades de la interacción óvulo-espermatozoide. Facilita mayor número de espermatozoides móviles en el tracto genital superior. Incrementa el número de espermatozoides capacitados y pueden mejorarse ciertos defectos sutiles de la función espermática. Similarmente la superovulación (usualmente con hMG) se recomienda porque ésta incrementa la eficiencia de la foliculogénesis y porque en conjunción puede mejorar la eficiencia de la ovulación. Debido a que más folículos son reclutados, el número total de ovocitos disponibles para la ovulación se incrementa, y así se aumenta la tasa de fecundidad. Además, con o sin suplementación de progesterona durante esos ciclos, defectos esporádicos o sutiles de la fase lútea, pueden ser también tratados con éste tipo de terapia.

Una evaluación de varios estudios de hMG/IIU da una tasa de fecundidad en ECND de 0,23% (rango entre 0,17-0,40). Esta tasa de fecundidad por ciclo es similar a la lograda por las parejas normales (0,20) (56).

A pesar de lo anterior, hay evidencia conflictiva en cuanto a los reportes sobre la efectividad de la hiperestimulación ovárica con o sin IIU.

Chaffkin y cols (12) reportó un análisis retrospectivo de pacientes que habían estado bajo terapia de hMG + IIU, hMG únicamente o IIU únicamente. Las pacientes con ECND recibieron once ciclos de IIU, 18 ciclos de hMG y 46 ciclos de hMG con IIU. Las tasas de embarazo por ciclo variaron entre 32,6% con hMG + IIU a 5,5% con hMG únicamente y 0% con IIU solamente; sin embargo con tales muestras tan pequeñas es difícil evaluar cuales de éstas tasas estimadas de embarazo reflejan los verdaderos valores de la población.

Dodson y cols (28) en 1987 reportaron una tasa de embarazo por ciclo con hMG + IIU para pacientes con ECND de 19%. Asimismo, Serhal y cols (74) reportaron una tasa de embarazo por ciclo de 26,4% con hMG + IIU en el tratamiento de la ECND, la cual compararon con la tasa de embarazo lograda con IIU únicamente (3,33%) y con la lograda después de administrar hMG solamente (6,1%) y concluyen en que hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la tasa de embarazo lograda por paciente y por ciclo entre la hMG + IIU y la IIU o la hMG únicamente.

Otros autores como Aboulghar y cols (1) evaluaron la eficacia de la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con citrato de clomifeno y menotropinas + IIU contra la eficacia de los ciclos naturales y coito programado, encontrando tasas de embarazo por ciclo de 20,1% contra 8,9% respectivamente para las dos modalidades de tratamiento investigadas en pacientes con ECND.

Deaton (23) en su estudio comparó las tasas de embarazo usando citrato de clomifeno + IIU contra las logradas en ciclos espontáneos y concluyó con cifras que representan tasas de embarazo de 9.7% para las pacientes tratadas con CC + IIU contra 3.3% en las pacientes que tuvieron ciclos naturales y coito programado demostrando de esta manera que el uso de CC + IIU mejora la posibilidad de embarazo en éstas pacientes con ECND.

Martínez y cols (59) en su estudio sobre HOC con hMG + IIU o coito programado, encuentra tasas de embarazo de 7.5 y 5.5% respectivamente cuando usó hMG + IIU y hMG + coito programado respectivamente, en la población general del estudio y encontrando tasas de embarazo en las pacientes con ECND de 8.7% cuando usó hMG + IIU y de 4.3% al tratarlas con hMG + coito programado, concluyendo entre otras cosas que no pudo ser demostrado por el estudio un definitivo mejoramiento de las tasas de embarazo después de IIU comparadas con las logradas después de coito programado. Además resaltan que los resultados de estudios previos (60) de ciclos espontáneos y estimulados con CC, les permite inferir que la IIU es efectiva en el tratamiento de la ECND. Por otra parte, refieren que en su estudio (59) no pudo ser demostrado un efecto benéfico de la hMG induciendo poliovolución estando asociado o no a la IIU. Es de resaltar que en su estudio evaluando el citrato de clomifeno (60) concluyen que no es posible demostrar con los resultados obtenidos que el CC tenga un efecto benéfico sobre el tratamiento al comparar las

tasas obtenidas con el uso de éste medicamento con las obtenidas al evaluar los ciclos naturales; más sin embargo, si prueba que la IUI tiene una definitiva ventaja sobre el coito programado, concluyendo que la IUI tiene un significativo efecto terapéutico al realizarse con semen capacitado en pacientes con ECND.

Por su parte, Melis y cols (63) señalan en su artículo que sólo después de mejorar la técnica de hiperestimulación (usando menotropinas) se puede mejorar las tasas de embarazo ya que señalan tasas de embarazo usando ciclos naturales + IUI de 6,25% por paciente, usando CC + IUI de 0.0% y usando CC + FSH + IUI tasas de embarazo de 58.8% por paciente en ECND. Con lo anterior se concluye que es la hiperestimulación ovárica con menotropinas la que proporciona múltiples folículos y múltiples ovocitos maduros y por lo tanto es la pieza clave para el logro de altas tasas de embarazo, independientemente de que se use con IUI o con coito programado. Así mismo, Sher y cols (75) en su estudio señala que obtuvo tasas de embarazo altas (40%) cuando indujo una HOC antes de la IUI con semen capacitado y señala que los datos pueden indicar que la manipulación de los ovocitos o espermatozoides es menos relevante que la hiperestimulación controlada en determinar el éxito del tratamiento.

Nulsen y cols (70) en su estudio aleatorizado y longitudinal sobre la eficacia de la HOC con menotropinas + IUI en el tratamiento de la esterilidad, con una muestra de 98 parejas con diagnóstico

de ECND obtiene tasas de embarazo usando hMG + IUU de 19,3% contra tasas de embarazo de 2,4% usando IUU únicamente, concluyendo y marcando la superioridad de la HOC con hMG + IUU al compararla con la IUU únicamente en términos de tasas de embarazo para pacientes con ECND. Además señala que sus resultados están de acuerdo con aquellos logrados por Dodson (28), Chaffkin (12) y Serhal (74) quienes en sus estudios retrospectivos demuestran tasas de embarazo por ciclo usando hMG que varía entre 15 y 33%. Así mismo, señala que la tasa de embarazo múltiple lograda con su tratamiento fue de 16,7% que es menor que la que se obtiene en parejas que se someten a FIV-TE o GIFT; y similar a la obtenida por otros autores (12, 23, 28, 63, 74) e igualmente en lo que respecta a la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Por su parte Zikopoulos y cols (89) en su estudio sobre 48 parejas, las someten a un total de 154 ciclos dividiéndolas de manera aleatoria en tres grupos de tratamiento:

Grupo 1: HOC con GnRH + hMG/coito.

Grupo 2: Ciclos naturales + coito programado

Grupo 3: Ciclos naturales + IUU.

Los autores encuentran una tasa de fecundidad en el grupo 1 de 0,11; en el grupo 2 de 0,02 y en el grupo 3 de 0,01 y al momento de sacar las tasas de fecundidad en el grupo 1, lo dividen en dos: HOC + coito e HOC + IUU, obteniendo tasas de embarazo de 0,11 y 0,10 respectivamente.

De acuerdo a lo anterior, los autores concluyen que cuando se administra un tratamiento a base de menotropinas no existe diferencia en cuanto a la tasa de embarazo o fecundidad entre los grupos de pacientes que se someten a coito programado y los que se someten a IUI; pero en cambio sí existe diferencia significativa cuando se compara el grupo de pacientes sometidas a HOC con hMG contra los grupos de pacientes sometidas a ciclos naturales a quienes se les realizó IUI o programó coito. Así mismo, los autores señalan tasas de embarazo múltiple en las pacientes sometidas a HOC + IUI de 37,5% y de 11,11% en las pacientes sometidas a HOC + coito programado.

PERFUSION TUBARIA DE ESPERMATOZOIDES VS INSEMINACION INTRA-UTERINA: Hay dos significativas diferencias en cuanto a la perfusión tubaria de espermatozoides (PTE) y la IUI: El número de espermatozoides móviles inseminados y el volumen de la inseminación. Con respecto a la diferencia en el número de espermatozoides móviles inseminados parecería obvio que contribuye a la tasa de embarazo lograda a través de éstos procedimientos. Dodson y Heaney (28) reportaron no correlación entre el número de espermatozoides inseminados y la tasa de embarazo subsecuente cuando el número era mayor de $1-4 \times 10^6$ espermatozoides. Usando la PTE, Kanh y cols (47), encontraron que no había diferencia en la tasa de embarazo cuando la cantidad de espermatozoides inseminados es mayor de 8×10^6 . En cuanto a la otra variable que parece influir en los resultados

de la tasa de embarazo es que la presencia de espermatozoides en todo el tracto genital a través de un mayor volumen inseminado, incrementará la probabilidad de embarazo. Usando un volumen de 4 ml, como se usa de rutina en la PTE, se ha demostrado que una parte de lo inseminado fluye a lo largo de la trompa de Falopio y termina en el fondo de saco de Douglas, lo cual aumenta la posibilidad de exposición de los óvulos a los espermatozoides (47, 48).

Kahan y cols en su estudio (48) titulado tratamiento de la esterilidad de causa no determinada: perfusión tubaria de espermatozoides, en una población de 51 pacientes realiza 93 ciclos de PTE obteniendo 27 embarazos, resultando en una tasa de embarazo por ciclo de 29,0% y una tasa de embarazo por paciente de 49%. Los autores señalan en su estudio que la PTE probó ser un tratamiento eficaz en la ECND, ya que después de un promedio de 1,8 ciclos por paciente, el 49% de las parejas tratadas se embarazaron y comparan su tasa de embarazo con la lograda o más bien reportada por Crosignani en su estudio de la ESHRE multicéntrico (21) donde con IIU logran una tasa de embarazo en el primer ciclo de 27,4%, comparada con la lograda por ellos en el primer ciclo de tratamiento con PTE (41.2%). Los autores del estudio además encontraron una correlación entre el número de folículos maduros y la tasa de embarazos logrados.

Así mismo, Kahn y cols en otro estudio (47) comparando la eficacia de la PTE VS la eficacia de la IIU en el tratamiento de la ECND, en un estudio prospectivo aleatorizado obtienen tasas de embarazo de 26,9% por ciclo y de 46,7% por paciente en las parejas sometidas a PTE y obtienen tasas de 9,8% por ciclo y 17,9% por paciente en las parejas sometidas a IIU, lo cual resulta en una diferencia estadísticamente significativa.

Es de anotar que en la PTE se realiza una hOC previamente ya sea con CC o con menotropinas (hMG), y que en los estudios previamente anotados, se realizó el mismo esquema de hiperestimulación en las pacientes que iban a ser sometidas a PTE y a IIU.

En conclusión, los autores que han escrito sobre esto, destacan que en el tratamiento de la ECND, la perfusión tubaria de espermatozoides (PTE) da una mayor tasa de embarazo que la inseminación intrauterina (IIU).

MÉTODOS DE REPRODUCCION ASISTIDA: GIFT, ZIFT, FIV-TE: El rango básico de los métodos de reproducción asistida comprende todos aquellos métodos en los cuales está involucrado un procedimiento de Terapia de Hiperestimulación y un procedimiento tendiente a preparar los gametos. En éste marco de concepto, éstos métodos incluyen el GIFT, el ZIFT, el FIV-TE Y LA HOC/IIU. Debido a que se consideró un apartado especial para abordar el tema de la HOC/

IIU, aquí sólo se mencionará la parte que corresponde a los otros métodos enunciados. Así mismo, se mencionará algo acerca de la inseminación intraperitoneal como una alternativa de la IIU (22).

Las principales indicaciones para los tratamientos de reproducción asistida son la enfermedad tubaria, la ECND y la endometriosis, cuando ellos han alcanzado un estado en que la probabilidad de concebir por otros métodos es menor de 1-2% por ciclo ó 30% después de 2 años o cuando la edad de la mujer no da tiempo suficiente para probar métodos "especulativos".

Como ya se escribió anteriormente, usando tratamientos a base de hiperestimulación ovárica con menotropinas (77) se estima que entre 30 a 40% de las pacientes podrían ahorrarse la necesidad de pasar a uno de los costosos y sofisticados tratamientos de reproducción asistida. De acuerdo con varios autores, éstos procedimientos de reproducción asistida deberían ser empleados como "segunda línea" de tratamiento en las pacientes con ECND, sólo después que se haya demostrado falla en el tratamiento con menotropinas (1, 5, 9, 11, 12, 34, 47, 48, 56, 63, 74, 75, 76, 77).

En lo que se refiere al GIFT, la mayoría de los reportes están limitados a una relativamente pequeña serie de casos por lo que la obtención de tasas acumuladas de embarazo no son posibles. Sin embargo las tasas de embarazo por ciclo varía entre

26 a 36% (41).

Análisis retrospectivos recientes (Hull y cols 1992) (41) reportaron más altas tasas de embarazo seguidas de GIFT comparadas con tasas seguidas después de hiperestimulación ovárica más IIU en mujeres por debajo de 40 años de edad con ECND (36 y 18%) respectivamente. En el mismo estudio la tasa acumulada de embarazo y la tasa de nacidos vivos después de 2 ciclos de tratamiento fueron igualmente más altas para el GIFT. Otros autores también han reportado significativamente mejores resultados para el GIFT que para la HOC con hMG + IIU, donde tres ciclos de tratamiento dieron una mayor probabilidad de embarazo, logrando una tasa acumulada de embarazos de 0.56 (5).

Similarmente, una alta tasa acumulada de embarazo de 0.52 después de 3 ciclos de GIFT cuando se comparó con la tasa de embarazo espontáneo de 0.30 después de 24 meses sin tratamiento fue reportada por Murdoch y cols (68).

Los mismos autores también reportaron una significativamente más alta fecundidad mensual en el grupo tratado (0.14 contra 0.01) alcanzando éstas cifras diferencias estadísticamente significativas. Aunque otros estudios han reportado tasas similares de embarazos espontáneos entre parejas con ECND como Leeton y cols (52), Templeton y Penney (80), Collins y Rowe (14); Murdoch (68) en

su artículo es el único que demuestra los beneficios derivados de un tratamiento contra los derivados sin tratamiento en el mismo grupo de pacientes. Dado determinado tiempo, la tasa acumulada de embarazo espontáneo pudiera ser similar a la lograda con tres ciclos de GIFT, pero debido a que muchas mujeres son mayores de 30 años de edad al momento de iniciar el tratamiento, el tratamiento expectante, pudiera ser inaceptable para la mayoría de ellas.

Por otra parte, Crosignani y cols (21) en su estudio multicéntrico europeo, señala tasas de embarazo promedio derivadas de 19 centros, de 28% con GIFT en pacientes con esterilidad de causa no determinada. Aunque es de anotar que, las mayores tasas de embarazo para pacientes con ECND en éste estudio fueron logradas con GIFT, se concluye que el uso de uno de los métodos de reproducción asistida amplía la tasa de embarazo por encima de la esperada con hiperestimulación únicamente, pero no se demostró superioridad de un método sobre otro. Así mismo, anota el autor que todas las tasas de embarazo obtenidas en el estudio fueron con mucho, más altas que las varias tasas estimadas de embarazo espontáneo revisadas en la literatura.

A pesar de los datos anteriores, Hogerzeil y cols (40) en su estudio, con una población de 50 pacientes a quienes se les realizó 87 ciclos: 43 ciclos de GIFT y 44 ciclos de HOC con hMG + coito, encontró una tasa de embarazo de 13.2% para las pacientes

sometidas a GIFT y de 9.1% para las pacientes sometidas a HOC + coito programado; con lo cual los autores señalan que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo lograda con éstas dos modalidades de tratamiento. Sin embargo, los investigadores (40) señalan que la tasa de embarazo en el estudio (13,3%) no es semejante a la reportada usualmente. Ellos señalan que de acuerdo al Meical Research International, National FIV-TE Registry, 1989, la tasa de embarazo lograda con GIFT varía entre 25 a 30%, y que la diferencia obtenida podría ser el resultado de la definición de ECND y el método con el que se realizó el GIFT. Los autores concluyen que aunque las posibilidades de las conclusiones en el estudio son limitadas por el tamaño de la muestra, se demostró que la hiperestimulación ovárica con coito programado es una alternativa de tratamiento exitosa al GIFT en el manejo de las pacientes con ECND. Además refieren que como los resultados del GIFT en sus manos no son superiores a los del FIVTE, ellos prefieren éste último ya que obtienen información acerca del proceso de fertilización y por el carácter ambulatorio del procedimiento.

Por su parte Leeton y cols (52) realizaron un estudio controlado y aleatorizado sobre el uso del GIFT y del FIV-TE en el manejo de la esterilidad por Factor masculino y de la ECND. Ellos completan un total de 86 parejas con ECND y 14 parejas con Factor masculino, realizando en el GIFT la transferencia de 4 ovocitos y en el FIV-TE la transferencia de 2 embriones; obteniendo en el grupo de parejas con ECND tasas de embarazo co GIFT de 19% y con FIV-

TE de 20% lo cual no resultó en diferencias estadísticamente significativas, por su parte en las pacientes con factor masculino las tasas de embarazo con GIFT fue de 33% y con FIV-TE de 28,5% tampoco alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Mills y cols (64), realizaron un estudio prospectivo controlado, para determinar el éxito del FIV-TE, el GIFT y la hiperestimulación ovárica + IIU en las pacientes con ECND. Ellos reportan en su estudio tasas de embarazo por ciclo de 40% con GIFT, 28% con FIV-TE y 20% con HOC + IIU. Ellos evocan el hecho de que con el GIFT, a través de la revisión de la literatura, se han logrado mejores tasas de embarazo (entre 29-40%) que con el FIV-TE. Los autores encontraron tasas de embarazo con GIFT y FIV-TE de 40 y 28% respectivamente por ciclo y tasas subsecuentes de nacidos vivos de 32 y 23% por ciclo, lo cual no fue significativo estadísticamente, pero al tomar en consideración la tasa de implantación, ésta fue significativamente más alta: 21% por ovocito transferido para el GIFT y 11% por embrión transferido en el FIV-TE. De acuerdo a lo anterior, dada la evidencia de una habilidad fertilizante favorable, el GIFT ofrece de manera absoluta la mejor probabilidad de embarazo por ciclo de tratamiento para la ECND. Por lo tanto es recomendable intentar primero un GIFT que un FIV-TE, particularmente si hay evidencia favorable acerca de la función espermática.

Con respecto a la FIV-TE, Navot y cols (69) realizaron un

estudio para demostrar el valor de la fertilización in vitro en el tratamiento de la ECND. Los autores formaron dos grupos: el grupo de estudio que consistió en 54 pacientes con ECND a quienes se les realizó FIV-TE y el grupo control que consistió en 50 pacientes con enfermedad tubaria a quienes también se les realizó FIV-TE. Ellos encontraron una tasa de embarazo por ciclo de 32,4% y una tasa de embarazo por transferencia de 37,3% en el grupo de pacientes con ECND, mientras que en el grupo de pacientes con factor tubario encontraron una tasa de embarazo por ciclo de 24% y una tasa de embarazo por transferencia de 24.5%. Sin embargo los autores refieren que hubo más falla en la fertilización entre las pacientes con ECND que con factor tubario, encontrando una tasa de fertilización en las pacientes con ECND de 70,3% y en las pacientes con factor tubario de 73.2%. Así mismo, los autores señalan el hecho de que se encontraron significativamente más ovocitos pre-ovulatorios en el grupo control (factor tubario) lo cual puede sugerir alguna alteración en el grupo de pacientes con ECND para responder a la estimulación exógena. Los autores citan que sin embargo Molloy y cols sugieren en un estudio donde valoran al GIFT, que éste tiene el doble de posibilidades que el FIV-TE para incrementar las tasas de embarazo (de 13 a 27%). De todo lo anterior, los autores concluyen que en presencia de un buen laboratorio, el FIV-TE es tan eficiente como el GIFT para el tratamiento de la ECND.

Hull (41) en su artículo cita las tasas acumuladas de embarazo reportadas por seis centros o grupos de Australia, Francia, Holanda, Reino Unido y Estados Unidos de FIV-TE en pacientes con ECND; ellos señalan las tasas en pacientes menores de 40 años de edad, reportando en el primer ciclo tasas entre 13-28%, después de tres ciclos 35-51%, después de 6 ciclos 54-66% y después de nueve ciclos 71-79%.

Los más bajos resultados en cuanto a las tasas de embarazo fueron reportados en los primeros años del desarrollo del FIV-TE, sin embargo ahora se pueden esperar tasas de embarazo por ciclo en pacientes con ECND de 28-30% (21, 43).

La tasa acumulada de nacidos vivos varía de las anteriores tasas. Los únicos reportes son los de Hull y cols (42) que reportan 60% después de 4 ciclos de FIV-TE y los de Tan y cols citado por Hull (41) que reporta 43-48% después de 5 ciclos de FIV-TE.

Es importante anotar que todos los reportes de tasa acumulada de embarazo muestran muy poca o no muestran reducción en la probabilidad de embarazo en ciclos sucesivos aún después de seis ciclos de tratamiento, lo cual contrasta con los reportes de estudios provenientes de Estados Unidos que muestran una marcada reducción en la fecundidad por ciclo en ciclos sucesivos (41).

En cuanto a otros métodos de reproducción asistida, ha habido reportes optimistas aislados sobre la efectividad de la transferencia intratubaria de cigotos (ZIFT) (25) y de la transferencia intratubaria de embriones como una variación del FIV-TE además de reportes substanciales sobre la inseminación intraperitoneal (IIP) como alternativa a la IIU (22). Sin embargo la interpretación de los resultados es realmente difícil, ya que incluyen a veces diferentes categorías diagnósticas, no especifican número de gametos o embriones transferidos además de usar diferentes protocolos de estimulación ovárica (25, 31). En los estudios en los cuales se puede comparar los tratamientos, se demuestra que la FIV-TE es igualmente efectiva en endometriosis y ECND comparada con su efectividad en factor tubario. Al comparar el GIFT y FIV-TE, Leeton y cols (52) y Crosignani y cols (21) no encontraron diferencias en ECND pero no especifican en sus estudios la cantidad de ovocitos y embriones transferidos.

Al comparar la HOC/IIU con el GIFT, Crosignani y cols (21) encontraron tasas similares y Mills y cols (64) encontró con IIU la mitad de embarazos que con GIFT (20 vs 40% por ciclo). A pesar de lo anterior, la IIU parece ser el tratamiento de elección en cuanto a costo se refiere, particularmente en la paciente relativamente joven, donde se logran resultados muy aceptables como los que reportan Chaffkin y cols (12) y Dodson y Haney (28).

En la tabla IV se resumen los principales resultados reportados del tratamiento de la ECND.

Tabla IV.

RESULTADOS REPORTADOS DE DIFERENTES TRATAMIENTOS PARA LA ECND

TRATAMIENTOS Y AUTORES	TASA DE EMBARAZO POR CICLO
CITRATO DE CLOMIFENO	
Fisch et al (1989)	3%
Glazener et al (1990)	5%
hMG	
Serhal et al (1988)	6%
Crosignani et al (1991)	8%
Crosignani et al (1991)	15.2%
Welner et al (1988)	12.4%
Martínez et al (1991)	4.3%
Zikopoulos et al (1993)	11.0%
Chaffkin et al (1991)	5.5%
Hogerzeil et al (1992)	9.1%
Wang et al (1979)	23.0%
IIU	
Kerin et al (1984)	21.0%
Serhal et al (1988)	3.0%
te Velde et al (1989)	3.0%
Irianni et al (1990)	6.0%
CITRATO DE CLOMIFENO Y/O IIU	
Martínez et al (1990)	9.0%
hMG + IIU (o IIP)	
Serhal et al (1988)	26.0%
Dodson y Haney (1991)	15.0%
Crosignani et al (1991)	23.0%
Hull et al (1992)	18.0%
Turhan et al (1992) (IIP)	23.0%

RESULTADOS REPORTADOS DE DIFERENTES TRATAMIENTOS PARA LA ECND

TRATAMIENTOS Y AUTORES	TASA DE EMBARAZO POR CICLO
------------------------	----------------------------

FIV-TE

Navot et al (1988)	32.0%
Audibert et al (1989)	14.0%
Crosignani et al (1991)	28.0%
Hull et al (1992)	27.0%
Tratamientos 1990/91	32.0%

GIFT

Braeckmans et al (1987)	26.0%
Borrero et al (1988)	31.0%
Wong et al (1988)	29.0%
Crosignani et al (1991)	29.0%
Hull et al (1992)	36.0%

ZIFT

Devroey et al (1989)	48.0%
----------------------	-------

TRANSFERENCIA TUBARIA DE EMBRIONES

Tanbo et al (1990)	38.0%
--------------------	-------

Tomado de: Hull MG: Infertility treatment: relative effectiveness
conventional and assisted conception methods. Hum Reprod 1992,
7: 785-96.

- Modificado por el autor de la presente investigación -

JUSTIFICACION

Las parejas con ECND representan entre 10 y 20% de las parejas estériles (3, 7, 14, 24).

La frecuencia del diagnóstico depende de varios factores incluyendo la naturaleza y la intensidad de las investigaciones diagnósticas llevadas a cabo.

Una variedad de terapias empíricas han sido sugeridas para éstas parejas, pero probablemente no ofrezcan mejores tasas de embarazo que las logradas espontáneamente. La tasa de embarazo espontáneo en éstas pacientes varía, reportándose tasas entre 38 y 80% cuando la duración de la esterilidad es de menos de tres años de evolución y entre 13 y 26% en promedio después de 4 años de esterilidad (7, 14, 43, 56).

Varias alternativas de tratamientos han sido descritas para el manejo de las pacientes con ECND y van desde el manejo expectante, pasando por el uso de medicamentos inductores de ovulación tales como el Citrato de clomifeno y las menotropinas (hMG) hasta procedimientos de Reproducción Asistida, tales como la Inseminación intrauterina (IIU) con o sin medicamentos inductores de la ovulación, el GIFT, FIV-TE, ZIFT y la transferencia intratubaria de embriones.

El primer reporte del uso de hMG para la ECND fue descrito por Wang y Gemzell en 1979 (85). Ellos reportaron que tres de seis pacientes con ECND que fallaron en concebir con Citrato de Clomifeno, lograron el embarazo en los primeros dos ciclos de tratamiento con hMG.

El uso de inductores de ovulación ha sido justificado y sustentado sobre las siguientes bases teóricas:

- 1.- La inducción de ovulaciones múltiples expone al espermatozoide a múltiples ovocitos, incrementando por lo tanto la probabilidad para una fertilización exitosa, asumiendo que todos los ovocitos alcanzan las trompas de Falopio. Lo anterior también aumentaría la posibilidad en caso de que el mecanismo efectivo en captar el ovocito fuera defectuoso.
- 2.- El reclutamiento folicular múltiple y los altos niveles de estrógenos resultantes podrían corregir defectos sutiles en la actividad secretora del endosalpinx.
- 3.- El mejoramiento en la foliculogénesis, podría compensar aquellos problemas asociados con una fase lútea defectuosa, por medio de la producción de múltiples cuerpos lúteos, lo que se traduciría en una mayor producción de progesterona y en un incremento en la receptividad del endo-

metrio para la implantación y desarrollo del embarazo.

4.- Mejora la cantidad y calidad del moco cervical (menotropinas).

Son muchos los autores que han usado las menotropinas (hMG) para el tratamiento de las pacientes con ECND (12, 21, 59, 63, 70, 74, 85, 87, 89). Reportándose tasas de embarazo entre el 5 y el 23%.

También son varios los autores que han usado la IIU únicamente y la IIU más menotropinas para el tratamiento de pacientes con ECND (1, 11, 12, 21, 23, 40, 59, 63, 64, 70, 74, 89), reportándose tasas de embarazo para la primera entre 3 y 6% en promedio y para la IIU más hMG una tasa promedio de 21% con variaciones entre 7 y 25%; las cuales son comparables a las tasas obtenidas usando únicamente hMG en el tratamiento de éstas pacientes.

El valor de la hMG en el tratamiento de la esterilidad de causa no determinada se aprecia claramente en el estudio de Melis y cols (63) donde los autores dividen su grupo de estudio en tres subgrupos de tratamiento, así:

Grupo 1: Ciclos naturales más IIU

Grupo 2: Citrato de clomifeno (CC) más ITU.

Grupo 3: CC + Menotropinas + IIU.

Logrando tasas de embarazo de 6,25; 0 y 58,8% respectivamente, demostrando que es la inducción del desarrollo de múltiples folículos y la consiguiente probabilidad de múltiples ovocitos maduros logrados con menotropinas la llave del éxito del tratamiento.

En otro estudio llevado a cabo por Zikopoulos y cols (89) dividieron también su población de estudio en tres grupos, así:

Grupo 1: Recibió HOC con hMG + IIU/coito programado.

Grupo 2: Estuvo con ciclos naturales + coito programado

Grupo 3: Estuvo con ciclos naturales + IIU.

Se reportan tasas de embarazo de 11, 2 y 1% respectivamente. Al momento de subdividir al grupo 1 en: pacientes sometidas a HOC con hMG + coito y pacientes sometidas a HOC con hMG más IIU, los autores reportaron tasas de embarazo de 11 y 10% respectivamente. Lo anterior demuestra que una vez que una paciente es estimulada con hMG no hay diferencia en cuanto a la tasa de embarazo cuando ésta terapia se complementa con IIU o coito programado. Así mismo, el éxito de la hMG se demuestra por las tasas de embarazo inicialmente reportadas en los tres grupos en las cuales se aprecia que cuando se administra hMG más coito/IIU se logra una tasa de embarazo de 11%, que es muy superior a las logradas

en las pacientes que estando bajo ciclos naturales se someten a coito programado o IUU (2 y 1% respectivamente) demostrándose una vez más que es la hiperestimulación ovárica con menotropinas el paso clave en el tratamiento de las pacientes con ECND.

Por otra parte, las tasas de embarazo en pacientes con ECND sometidas a otros procedimientos de Reproducción Asistida tales como el GIFR y el FIV-TE varía entre un 14 a 36% (40, 52, 55, - 64, 68, 69, 76, 77).

Simon y cols (77) en su estudio, con el afán de valorar el verdadero valor de las menotropinas en el tratamiento de las parejas con ECND, compararon la eficacia de éste tratamiento con la lograda en una población similar tratada con FIV-TE. Los autores encontraron que en el grupo tratado con menotropinas, la tasa acumulada de embarazo subió de 8% en el primer ciclo a 45% en el séptimo ciclo y demostraron que después de 3 ciclos la tasa fue de 23% la cual era comparable a la tasa lograda con un ciclo de FIV-TE (22%). Además los autores observaron que 6 a 7 ciclos con hMG produce resultados comparables a tres ciclos de FIV-TE (45%). Aparte de esto, la eficacia del tratamiento con menotropinas se ve demostrada cuando se calcula la tasa de nacidos vivos, siendo de un 22% después de tres ciclos de tratamiento, lo cual excede el 17% logrado con un ciclo de FIV-TE y se iguala con un 22% logrado luego de dos ciclos.

Por lo expuesto anteriormente, se demuestra que el tratamiento con menotropinas (hMG) para la ECND tiene una mejor tasa de embarazo por ciclo que la lograda con IIU únicamente y que tiene una tasa de embarazo comparable a la lograda con inductores de ovulación más IIU y con otros procedimientos todavía más invasivos como el GIFT o el FIV-TE (40, 64, 68, 69).

Lo anterior se presenta tomando en cuenta las tasas de embarazos logrados con hiperestimulación ovárica más IIU, GIFT y FIV-TE en centros asistenciales donde el porcentaje de éxito representado por embarazos es mayor a la lograda en el Instituto, donde las tasas de embarazo consecutivas a los procedimientos antes enumerados son menores a las reportadas en la literatura.

Por otra parte, si comparamos los resultados del tratamiento de hiperestimulación más IIU y los de hiperestimulación con menotropinas únicamente, en términos de costo y técnica empleada, la balanza se inclinaría hacia la segunda modalidad de tratamiento, teniendo además como base teórica sólida, el hecho de que la IIU históricamente fue usada inicialmente para aquellos casos de incapacidad del varón para eyacular intravaginalmente, ampliándose hoy en día su indicación hacia parejas con factor cervical, factor inmunológico o factor masculino alterado y teniendo en cuenta que en estas pacientes con ECND como su definición así lo exige, el papel biológico del cérvix en cuanto a la selección espermática

y su transporte es presumiblemente operativo, por lo tanto teóricamente aunque también la IUI ha ampliado sus indicaciones hacia éste grupo de pacientes con ECND, ésta no debería ofrecer ventaja alguna sobre el coito programado.

Por todo lo anteriormente expuesto, se ha estimado que en una pareja con Esterilidad de Causa No Determinada, 4 a 6 ciclos de tratamiento con Menotropinas deben preceder a un procedimiento de Reproducción asistida, lo cual podría disminuir entre un 30 a 40% de las pacientes con ECND que se sometan a uno de los costosos, de alta tecnología y largas técnicas de reproducción asistida para lograr un embarazo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

- 1.- Valorar los resultados del tratamiento con Inductores de Ovulación (Menotropinas-hMG) en las pacientes con Esterilidad de Causa No Determinada.

2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 2.1 Describir y analizar los resultados obtenidos del tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada con Menotropinas en pacientes del instituto con diagnóstico de Esterilidad de Causa No Determinada.
- 2.2 Describir, valorar y analizar los resultados del tratamiento de Hiperestimulación ovárica controlada con Menotropinas en pacientes con Esterilidad de Causa No Determinada en términos de Tasa de embarazo lograda por ciclo y por paciente.
- 2.3 Describir, comparar y analizar los resultados del tratamiento de Hiperestimulación ovárica controlada con Menotropinas entre las pacientes que lograron y no lograron embarazo.
- 2.4 Describir y analizar los resultados del tratamiento de Hiperestimulación ovárica controlada con Menotropinas en términos de complicaciones derivadas de éste.

- 2.5 Describir, valorar y comparar los resultados del tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada con menotropinas en lo que se refiere a tasas de embarazo por ciclo y por paciente con las obtenidas en la literatura en pacientes que con el mismo diagnóstico se sometieron a inseminación intrauterina (IIU) más hiperestimulación ovárica.
- 2.6 Demostrar que la Hiperestimulación ovárica controlada con Menotropinas como tratamiento de la ECND es tan efectiva y segura como la IIU más Hiperestimulación ovárica.

MATERIAL Y METODO

En el Instituto Nacional de Perinatología, se realizó un estudio prospectivo teniendo como objetivo principal, el valorar los resultados del tratamiento con Inductores de Ovulación (Menotropinas-hMG) más coito programado en las pacientes con diagnóstico de ECND.

Se pretendió demostrar que tratando a las pacientes con diagnóstico de ECND con medicamentos inductores de ovulación más coito programado se obtendrían tasas de embarazo por paciente y por ciclo comparables a las obtenidas en la literatura con un procedimiento de reproducción asistida como lo es la Inseminación Intrauterina (IIU) más hiperestimulación ovárica. Con lo anterior se pretendió disminuir el número de pacientes que con diagnóstico de ECND pasan a un procedimiento de reproducción asistida más costoso, de mayor tecnología y de mayor impacto y desestabilización de la pareja.

Las parejas incluidas en el estudio se seleccionaron del grupo de pacientes que con diagnóstico de esterilidad acuden al Instituto Nacional de Perinatología.

Del 1º de Noviembre de 1993 al 30 de Julio de 1994, se incluyeron un total de 49 parejas en el estudio, provenientes de la

consulta vespertina de Esterilidad de Biología de la Reproducción Humana que cumplieron todos los requisitos para catalogarlas como portadoras de ECND, según los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- . Pacientes de sexo femenino con edad menor o igual a 38 años.
- . Diagnóstico de esterilidad: definida como la incapacidad temporal o definitiva de la pareja para concebir después de un tiempo determinado (1 a 2 años) de relaciones sexuales regulares sin control voluntario.
- . Exploración física dentro de límites normales.
- . Que todos los siguientes exámenes fueran reportados como normales:
 - Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH) y Estradiol (E2) tomados en un día 3-5 del ciclo.
 - Progesterona (P4) y Prolactina (PRL) tomadas en un día -7 del ciclo.
 - Biopsia de Endometrio (BE) acorde con la fase y día del ciclo en que fue tomada (tomada en fase secretora, día -7 del ciclo).
 - Citología cérvico-vaginal (PAP) normal.
 - Cultivos de exudado cérvico-vaginal negativos, al igual que cultivos negativos para *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma hominis*.

- Histerosalpingografía (HSG) que evidenciara cavidad y trompas uterinas normales.
- Laparoscopia diagnóstica sin evidencia de malformaciones uterinas, adherencias en pelvis, ni endometriosis clasificada como moderada o severa según la American Fertility Society (AFS), 1985).
- Espermatobioscopia Directa (EBD) que demuestre parámetros normales de acuerdo a criterios de la OMS. 1987.
- Espermatobioscopia funcional (prueba post-coital) que demuestre parámetros normales, de acuerdo a criterios de la OMS. 1987.
- Espermocultivo negativo y cultivo de raspado uretral negativo para Chlamydia trachomatis y Mycoplasma hominis.

Así mismo, las pacientes incluidas no debieron cumplir ninguno de los siguientes criterios:

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- . Pacientes mayores de 33 años de edad con diagnóstico de Esterilidad.
- . Pacientes a quienes habiéndoseles realizado los estudios anteriores alguno (s) fuera (n) reportado (s) y/o interpretados como anormales.
- . Pacientes con historia o que presentaran hipersensibilidad

a cualquiera de los medicamentos usados en el protocolo.

- . Pacientes que por alguna razón no pudieran asistir a los ultrasonidos realizados para seguimiento folicular.
- . Pacientes que no deseaban participar en el estudio.
- . Pacientes con presencia de enfermedades sistémicas concomitantes.

Con el fin de unificar los criterios para el análisis de la información obtenida, se hicieron cumplir los siguientes parámetros:

- . Se suspendieron del estudio aquellas pacientes que habiendo ingresado al protocolo de tratamiento con inductores de ovulación (Menotropinas-hMG) lo suspendieron antes de haber completado por lo menos un ciclo.
- . Se reemplazó por otra, aquella paciente que habiendo ingresado al protocolo de estudio, lo suspendió temporalmente por dos o más ciclos consecutivos.
- . Así mismo, se excluyó temporalmente del estudio, aquella paciente que estando bajo tratamiento no siguió o cumplió de manera estricta las instrucciones dadas por los investigadores.

Una vez realizados todos los estudios pertinentes para realizar un diagnóstico y estando seguros que las pacientes cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se

procedió a realizar el diagnóstico de ECND.

A este grupo de pacientes se les informó del protocolo de manera detallada y si estaban de acuerdo en participar en el estudio, se les proporcionó un "Texto de información proporcionada" del protocolo donde se detallaba el objetivo, tratamiento y complicaciones derivadas de éste entre otras cosas y si permanecían interesadas posterior a su lectura, firmaban la carta de consentimiento correspondiente.

METODOLOGIA DEL PROTOCOLO.

Con el fin de lograr una mejor evaluación y archivo de los datos de las pacientes, se realizó una "hoja de evaluación para el protocolo" (ver adelante) donde se vaciaron los resultados de los estudios. Así como se usó para las pacientes del protocolo, la misma forma que se usa en el servicio de Reproducción Asistida para "seguimiento folicular", con el fin de tener un control del crecimiento de los folículos, de las modificaciones de las dosis de las pacientes y de llevar la secuencia del cumplimiento mensual en forma correcta y consecutiva.

El protocolo de estudio consistió en administrar a cada paciente tratamiento a base de Menotropinas (HMG) complementado con coito programado durante un máximo de cuatro ciclos consecuti-

vos. Es de anotar que en los resultados del estudio se apreciará que no todas las pacientes cumplieron cuatro ciclos debido al momento en que se realizó el corte del estudio para presentar los resultados, así como por problemas propios del tratamiento y problemas económicos en las pacientes, que les impidieron continuar el tratamiento.

El protocolo de tratamiento seguido por las pacientes fue el siguiente:

- . Día 3 del ciclo: Ultrasonido vaginal basal e inicio de Gonadotropina Menopáusica Humana (hMG) 150 UI/día (Pergonal; Serono). (cada ampolleta contiene 150 UI de LH y 150 UI de FSH), IM en p.m. hasta el séptimo día del ciclo.
- . Día 8 del ciclo: Ultrasonido vaginal (Aloka, 5 Mhz) para seguimiento folicular modificándose la dosis de Gonadotropina Menopáusica Humana de acuerdo al tamaño de los folículos de la siguiente manera:
 - . Si los folículos se encontraban con diámetro entre 5 y 10 mm, seguían con 150 UI/día IM de Gonadotropina menopáusica humana.
 - . Si los folículos tenían diámetros inferiores a 5 mm, se incrementaba la dosis a 225 UI/día, IM de Gonadotropina Menopáusica humana.

- . Día 10 del ciclo: Ultrasonido vaginal para seguimiento folicular y se modificará la dosis de Gonadotropina Menopáusica humana de acuerdo al tamaño de los folículos de la siguiente forma:
 - . Si el crecimiento es igual o mayor a 1.5-2.0 mm por día, seguirá con igual dosis.
 - . Si el crecimiento es inferior, se aumentará la dosis en 75UI a la dosis que estaba recibiendo previamente.
- . Día 12 del ciclo: Ultrasonido vaginal para seguimiento folicular y se modificará la dosis de Gonadotropina Menopáusica humana de acuerdo al siguiente esquema:
 - . Dos o más folículos iguales o mayores a 16 mm de diámetro, se indicará suspensión de menotropinas y aplicación de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) (Profasi; Serono): 10,000 UI/día, IM en la noche y coito programado 24 y 48 horas después.
 - . Si se encuentran dos o más folículos entre 13 y 15 mm de diámetro, seguirán con igual dosis y se citarán a Ultrasonido vaginal al día siguiente; de persistir en iguales condiciones se cancelará el ciclo; en caso contrario, si respondieron de acuerdo a los parámetros antes enunciados, se procederá a la aplicación de Gonadotropina Coriónica humana como ya se indicó.
 - . Si los folículos son menores de 13 mm de diámetro se procederá a cancelar el ciclo.

En aquellas en quienes se indique la aplicación de hormona Gonadotropina Coriónica humana y tengan un retraso menstrual igual o mayor a 7 días, se les ordenaba una determinación de sub-unidad Beta de hCG y en quienes resultaba mayor de 200 UI, se les realizaba Ultrasonido vaginal para confirmación del embarazo y sólo aquellas pacientes en quienes se detectaba saco gestacional y embrión a las seis semanas o más de retraso menstrual, se les diagnosticaba embarazo clínico.

ANALISIS ESTADISTICO.

Debido a que la variable única y principal a medir fue el número de embarazos logrados por paciente y por ciclo de tratamiento con Menotropinas más costo programado, se calculó la tasa de embarazo por ciclo y por paciente en éste grupo y se comparó con las tasas obtenidas en la literatura en las pacientes que con el mismo diagnóstico fueron sometidas a Inseminación Intrauterina más Hiperestimulación ovárica.

Así mismo, se utilizaron para la presentación, análisis y descripción de los resultados, medidas de tendencia central como los promedios (media) y medidas de dispersión como la desviación estándar. Se compararon los datos generales de las pacientes y los resultados del tratamiento entre las pacientes en quienes se logró y no se logró embarazo.

También se calcularon las tasas de las principales complicaciones derivadas del tratamiento como son el Síndrome de hiperestimulación ovárica, el embarazo múltiple y el aborto.

Para el cálculo de lo anterior, se utilizó un programa estadístico para computadora personal Stargraphics. Se realizó prueba de t-student para muestras no pareadas.

Un valor de $p < 0.05$ se tomó como significancia estadística.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
CLINICA DE REPRODUCCION

HOJA DE EVALUACION

HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA CON MENOTROPINAS
COMO UNA ALTERNATIVA TERAPEUTICA EN PACIENTES
CON ESTERILIDAD DE CAUSA NO DETERMINADA"

NOMBRE: _____ REG: _____ EDAD: _____ EDAD COMPAÑERO: _____

ANTECEDENTES NO QUIRURGICOS DE IMPORTANCIA:

CARDIOPATIA _____ ENDOCRINOPATIA _____ NEFROPATIA _____ INFECCIONES _____

ANTECEDENTES QUIRURGICOS _____

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

MENARCA _____ CICLOS _____ RITMO COITAL _____ ANTICONCEPCION _____

G: _____ P: _____ A: _____ C: _____ FUM: _____ PESO: _____ TALLA: _____

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

PAP: FECHA: _____ RESULTADO: _____

CECV: FECHA: _____ RESULTADO: _____

FECHA: _____ CULTIVOS PARA CHLAMYDIA Y MYCOPLASMA: _____

HSG: FECHA: _____ CAVIDAD UTERINA: _____

TROMPA DERECHA: _____

TROMPA IZQUIERDA: _____

LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA:

FECHA: _____ RESULTADO: _____

FSH: _____ LH: _____ E₂: _____ FECHA _____ DIA DE CICLO: _____

P₄: _____ ORL: _____ FECHA _____ DIA DE CICLO: _____

BIOPSIA DE ENDOMETRIO:

FECHA _____ DIA DE CICLO: _____ RESULTADO: _____

EBD: FECHA: _____ VOL: _____ No. ESP: _____ MOVE: _____ % NORM: _____

EB FUNCIONAL: FECHA: _____ RESULTADO: _____

ESPERMO CULTIVO: FECHA: _____ RESULTADO: _____

CULTIVO PARA CHLAMYDIA Y MYCOPLASMA: FECHA: _____ RESULTADO: _____

OBSERVACIONES: _____

10/10/82

RESULTADOS

Un total de 49 pacientes con diagnóstico de ECND ingresaron al estudio. Todas las pacientes firmaron la carta de consentimiento para participar en el mismo. De las 49 pacientes, 5 fueron excluidas en el análisis del estudio; 1 por enfermedad sistémica desarrollada durante el mismo y 4 pacientes por falta de respuesta al protocolo de hiperestimulación, considerándose como portadoras de una probable falla ovárica no descubierta en los estudios requeridos para efectuar el diagnóstico de ECND.

De acuerdo a lo anterior, permanecieron en el estudio un total de 44 pacientes de las cuales se derivan los siguientes resultados:

El promedio de edad de las pacientes fue de 30.9 años (rango entre 20 y 37 años) y el promedio de duración de la esterilidad fue de 5,4 años (rango entre 2 y 15 años); teniendo 35 pacientes diagnóstico de esterilidad primaria (79,5%) y 9 pacientes diagnóstico de esterilidad secundaria (20,5%) (Tablas 1 y 5).

Las parejas completaron un total de 89 ciclos, con un promedio de ciclos por pareja de 2 (rango entre 1 y 4 ciclos), resultando en un total de embarazos logrados y establecidos de 16, de los cuales 13 fueron únicos y 3 fueron embarazos gemelares (2 gemelares dobles y 1 gemelar quíntuple); no se presentaron embarazos ectópi-

cos, y 1 paciente abortó a las 12,5 semanas (huevo muerto y retenido) (Tabla 2).

Al realizar la comparación entre los ciclos en que se lograron y no se lograron embarazos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la edad de las pacientes, años de duración de la esterilidad, número de folículos desarrollados, grosor del endometrio ni número total de ampollas utilizadas por pacientes; pero sí se encontró diferencia estadísticamente significativa al momento de comparar el número de ciclos realizados por cada pareja, observándose un promedio de ciclos de 1,5 (rango entre 1 y 2) entre las pacientes que lograron embarazo, comparadas con un promedio de 2,3 ciclos (rango entre 1 y 4) entre las pacientes que no lograron embarazo ($p=0.008$, t-student). Así mismo se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar el diámetro del folículo dominante, encontrándose contrario a lo que se esperaba, un diámetro de 17.6 mm en promedio (rango entre 16 y 22 mm) entre las pacientes que lograron embarazo y un diámetro promedio de 18,9 mm (rango entre 16 y 28 mm) entre las pacientes que no lograron embarazo ($p=0.02$, t-student) (Tabla 4).

Es importante hacer la observación, que aunque no se encontró significancia estadística, el promedio de edad de las pacientes, y los años de duración de la esterilidad por paciente fueron ligeramente inferiores entre las pacientes que lograron embarazo al compa-

carlas con las que no lo lograron (30,9 vs 31,0) y (5,1 vs 5,6) respectivamente ($p > 0.05$, t-student). Así mismo, el número de folículos desarrollados por las pacientes que lograron embarazo fue superior ($9,7 \pm 3,7$) al encontrado en las pacientes que no lograron embarazo ($9,1 \pm 2,7$), ($p > 0.05$, t-student).

En cuanto al grosor del endometrio desarrollado en las pacientes, no hubo diferencia importante entre los dos grupos, pero en cambio sí se observó diferencia en lo que se refiere al número de ampolletas utilizadas, siendo de 14,3 ampolletas en promedio entre las pacientes que lograron embarazo contra 13,7 ampolletas entre las pacientes que no lo lograron, encontrándose un rango (entre 10 y 20) en ambos grupos (Tabla 4).

En general, la tasa de embarazo por paciente fue de 36.3% (16/44), y la tasa de embarazo por ciclo de 17,9% (tasa de fecundidad por ciclo de 0.1797).

La tasa de embarazo múltiple fue de 18.7% (3/16) y la de embarazo ectópico 0%. Ocurrió un aborto, resultando en una tasa de abortos de 6,2% (1/16). En cuanto a la presentación de hiperestimulación ovárica, ésta ocurrió en 2 de las 44 pacientes, resultando en una tasa de hiperestimulación ovárica por paciente de 4.5% y una tasa por ciclo de 2,2% (presentándose en un ciclo

en cada paciente); siendo moderada y no requiriendo hospitalización ninguna paciente (Tabla 3).

En cuanto a las pacientes que lograron embarazo (Tabla 6), hasta la fecha de la publicación, en 3 de ellas el embarazo finalizó (1 paciente fue operada de cesárea a las 33 semanas por embarazo gemelar doble y Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo severa, resultando en dos recién nacidos vivos, complicándose uno de ellos y terminando en muerte neonatal tardía y la otra paciente también con embarazo gemelar doble, fue operada a las 39 semanas, con los dos recién nacidos vivos y sanos) y la tercera paciente fue la que abortó a las 12,5 semanas.

De las trece pacientes embarazadas restantes, tres se encuentran con embarazo actual entre 17 y 20 semanas, 8 con embarazo entre 21 y 30 semanas y 2 con embarazo mayor de 30 semanas, todas sin complicaciones hasta la fecha.

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION DEL ESTUDIO. PROMEDIO + DE (RANGO)

Total de pacientes	44
Edad (años)	30.9 ± 3.9 (20 -37)
Duración esterilidad (años)	5.4 ± 2.8 (2 - 15)
Pacientes con esterilidad 1a (%)	35 (79.5)
Pacientes con esterilidad 2a (%)	9 (20.5)

Tabla 2. RESULTADOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE INDUCCION DE OVULACION CON MENOTROPINAS MAS COITO PROGRAMADO EN PACIENTES CON ESTERILIDAD DE CAUSA NO DETERMINADA

Número de	
Ciclos realizados	89
Embarazos logrados	16
Embarazos establecidos	16
Embarazos únicos	13
Embarazos múltiples	3
gemelares dobles	2
gemelar quintuple	1
Embarazos ectópicos	0
Abortos	1
Nacidos vivos*	3

*hasta la fecha de publicación

TABLA 3. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCION DE OVULACION CON MENOTROPINAS MAS COITO PROGRAMADO EN PACIENTES CON ESTERILIDAD DE CAUSA NO DETERMINADA, EXPRESADOS EN TASAS

TASA	
Embarazo por paciente	36.36
Embarazo por ciclo	17.97
Fecundidad por ciclo	0.18
Embarazo múltiple por paciente	18.75
Aborto por paciente	6.25
Hiperestimulación ovárica por paciente	4.54

TABLA 4. COMPARACION ENTRE LOS CICLOS EN QUE SE LOGRARON Y NO SE LOGRARON EMBARAZOS. PROMEDIO + DE (RANGO)

	EMBARAZADAS	NO EMBARAZADAS	TOTAL PACIENTES
Edad (años)	30.9 ± 4.0 (20 - 37)	31.0 ± 3.8 (21 - 37)	30.9 ± 3.9 (20 - 37)
Duración esterilidad (años)	5.1 ± 2.5 (2 - 9)	5.6 ± 2.9 (2 - 15)	5.4 ± 2.8 (2 - 15)
Número de ciclos	1.5 ± 0.5 (1 - 2)	2.3 ± 1.1* (1 - 4)	2.0 ± 1.0 (1 - 4)
Número de folículos	9.7 ± 3.7 (4 - 16)	9.1 ± 2.7 (14 - 17)	9.2 ± 2.9 (4 - 17)
Diámetro del folículo dominante (mm)	17.6 ± 1.3 (16 - 22)	18.9 ± 2.3** (16 - 28)	18.7 ± 2.2 (16 - 28)
Grosor del endometrio (mm)	9.2 ± 1.2 (7 - 12)	9.6 ± 2.1 (7 - 15)	9.5 ± 1.9 (7 - 15)
Número ampollitas (75 UI)	14.3 ± 2.5 (10 - 20)	13.7 ± 2.9 (10 - 20)	13.9 ± 2.7 (10 - 20)

* P < 0.01 ** P < 0.05

TABLA 5. EDAD Y AÑOS DE DURACION DE LA ESTERILIDAD DE ACUERDO AL TIPO DE ESTERILIDAD. PROMEDIO + DE (RANGO)

Años	Tipo de esterilidad		
	Primaria (n=35)	Secundaria (n=9)	Total (n=44)
Edad	30.8 ± 3.9 (21 - 37)	31.0 ± 3.4 (20 - 35)	30.9 ± 3.9 (20 - 37)
Duración de la esterilidad	5.3 ± 2.3 (2 - 12)	5.4 ± 3.8 (2 - 15)	5.3 ± 2.7 (2 - 15)

TABLA 6. RESULTADO Y CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES QUE LOGRARON EMBARAZO

NUMERO DE PACIENTE	EDAD (años)	TIPO DE ESTERILIDAD	DURACION (años)	NUMERO DE CICLOS	EMBARAZO (semanas)	ESTADO ACTUAL
1	35	2ria	4	2	17.4	curso
2	34	1ria	5	2	28.6	curso, gemelar quintuple
3	29	1ria	9	2	17.2	curso
4	27	1ria	6	1	24.6	curso
5	34	1ria	2	2	21.1	curso
6	34	2ria	4	2	21.0	curso
7	33	1ria	8	1	33.0*	gemelar doble (1 vivo)
8	28	1ria	4	2	22.6	curso
9	33	2ria	9	1	22.1	curso
10	29	1ria	8	1	26.5	curso
11	34	1ria	2	1	12.4	aborto (HMR)
12	33	1ria	3	1	31.1	curso
13	35	1ria	5	1	39.0**	gemelar doble (2 vivos)
14	29	2ria	2	2	33.1	curso
15	28	1ria	3	2	22.1	curso
16	20	2ria	2	1	19.1	curso

* Cesárea por enfermedad hipertensiva aguda del embarazo

** cesárea

HMR = huevo muerto y retenido

DISCUSION

Las parejas con esterilidad de causa no determinada representan entre el 10 y 20% de todas las parejas estériles (7, 10, 14, 80).

La frecuencia con la que se realiza este diagnóstico depende de varios factores, siendo los más importantes la naturaleza y la intensidad con que se llevan a cabo los estudios diagnósticos.

Para el tratamiento de éstas parejas se han sugerido múltiples terapias empíricas, y aunque algunas con aparentes bases fisiológicas basadas en supuestas alteraciones sutiles no detectables por los estudios normales, varias de ellas probablemente no ofrezcan un mejor beneficio que la lograda con un manejo expectante (7, 13, 41, 76, 80).

No existe una terapia definitiva o única para las parejas con esterilidad de causa no determinada, por tal motivo son varios los estudios que han enfocado sus hallazgos hacia la efectividad de una terapia empírica y el pronóstico de la paciente a largo plazo.

Aunque el presente estudio base sus resultados en el uso de una terapia específica como son las menotropinas en la esterilidad de causa no determinada, es necesario antes de entrar a compa-

rar los resultados con otros tipos de terapias usualmente usadas, ver las tasas de embarazo espontáneo en la población fértil normal y en las parejas con ECND. La probabilidad de embarazo en una pareja sana, que tiene relaciones sexuales normales, regulares y sin hacer uso de métodos de planificación familiar, es de aproximadamente 25 a 30% por ciclo (7, 41, 56, 76). En la población general de parejas, el embarazo se reporta que ocurre en tasas de 57, 72 y 85% después de 3, 6 y 12 meses de exposición respectivamente, llegando hasta 95% ó más al final del segundo año de intento (7, 13, 41, 76).

En comparación con lo anterior, en parejas con esterilidad de causa no determinada, el comportamiento según diferentes estudios parece ser el siguiente: Barnea et al (7) describió en su publicación, una población subfértil que logró una tasa de embarazo de 87% al final de tres años de espera. De manera similar Verkauf et al (84) reportaron una tasa de embarazo de 60% después de tres años de manejo expectante. Otros autores han reportado grupos de parejas caracterizadas por edad avanzada (mayores de 30 años) y más larga duración de la esterilidad, como es el caso de Lenton et al (54) que reporta tasas de embarazo de 36 y 79% a siete años para pacientes con esterilidad primaria y secundaria respectivamente. Así mismo Templeton y Penney (80) en su estudio de seguimiento encontraron que cerca del 66% de las pacientes con esterilidad primaria y 79% de las pacientes con esterilidad secundaria, concibieron durante un período de 9 años. En general, según diver-

Los autores (21, 41), la probabilidad mensual de embarazo baja 1 a 3% por mes después de tres años de evolución de la esterilidad.

Como puede entenderse después de comprender lo anterior, la probabilidad de embarazo de manera espontánea en una pareja con ECND es muy inferior a la probabilidad de concepción espontánea de la pareja fértil normal, motivo por el cual se han avocado a través del tiempo varias terapias que aunque como se dijo anteriormente puedan ser llamadas "empíricas", todas se sustentan, -unas más, otras menos- en bases fisiológicas y tienen como fin único y noble el conseguir el embarazo deseado en determinada pareja.

En este estudio de seguimiento prospectivo, con pacientes con diagnóstico de ECND basados en criterios estrictos de inclusión, se utilizó una terapia a base de menotropinas (hMG) a partir del tercer día del ciclo y con seguimiento folicular más coito programado, lográndose una tasa de embarazo por paciente de 36,3% y una tasa de embarazo por ciclo de 17,9%; tasas éstas, que demuestran un buen resultado del tratamiento escogido para éstas pacientes si se comparan con las obtenidas con otros métodos de tratamiento que involucran a veces difíciles procedimientos de reproducción asistida.

Entre las terapias utilizadas como tratamiento en las pacientes con ECND, las más usadas han sido el Citrato de clomifeno

únicamente, la inseminación intrauterina también como terapia única o asociada al citrato de clomifeno, la hiperestimulación ovárica con Menotropinas sola o en combinación con la inseminación intrauterina, así como otros métodos de reproducción asistida como el ZIFT, GIFT y FIVTE, siendo los dos últimos los más usados dentro de éstos procedimientos.

En cuanto a la terapia con Citrato de Clomifeno son varios los autores que la han usado, así por ejemplo, Martínez et al (60) a pesar del complicado diseño del estudio concluye que el Citrato de clomifeno no mejora significativamente la tasa de embarazo, aunque sí demuestra que la IUU tiene ventaja definitiva sobre el coito programado. Otros autores (23, 26, 34) reportan tasas de embarazo entre el 3 y el 9% reportando sólo Fisch et al (34) tasas hasta del 19% como cifra muy aislada en la literatura.

Como puede observarse, la tasa de embarazo lograda en el presente estudio fue superior a la que se reporta en la literatura con Citrato de clomifeno.

Por otra parte, otros autores han usado la terapia a base de Inseminación intrauterina únicamente en éstas pacientes con ECND; algunos autores han combinado ésta terapia con Citrato de clomifeno y otros con Menotropinas. En seguida se analizarán los resultados logrados por algunos autores con inseminación intrauterina solamente; Kirby et al (51) estudió el valor de la IUU sobre el

coito programado, encontrando tasas de embarazo de 4.1 y 2.4% respectivamente (no significativa estadísticamente). Otros autores (12, 36, 63, 70, 74) señalan tasas de embarazo en sus estudios comparativos usando diferentes modalidades de tratamiento, entre 0 y 7%, cuando usaron IIU solamente en ECND; sin embargo hay reportes aislados como el de Kerin et al, citado por Hull y otros (11, 41, 50, 75) que publican tasas hasta del 40% por paciente.

Existe otra terapia usada en las pacientes como es la hiperestimulación con menotropinas, pero agregándole un procedimiento de reproducción asistida como es la inseminación intrauterina, Son muchas las publicaciones que existen de ésta forma de tratamiento. Dodson et al (28) en 1987, reportó en su análisis retrospectivo de parejas con ECND a las cuales se les había sometido a tratamiento con hMG/IIU una tasa de embarazo por ciclo de 19.0%; aunque éste estudio careció de grupo control, da alguna evidencia que la hiperestimulación con IIU puede ser una terapia efectiva en éste grupo de pacientes. Serhal et al (74) en su estudio no aleatorizado, encontró que la combinación de hMG/IIU fue más efectiva para las pacientes con ECND (tasa de embarazo por ciclo de 26.4%), cuando se comparó con la lograda con IIU únicamente (2.7%) o hMG solamente (6.1%). Así mismo Chaffkin et al (12), en su estudio también no aleatorizado, con grupos de pacientes con diferentes diagnósticos, encuentra que la terapia a base de hMG/IIU fue más efectiva que la hMG/coito, encontrando tasas -

de embarazo con éstas terapias en pacientes con ECND de 32.6 y 5.5% respectivamente. Albougar et al (1) en su estudio comparativo de pacientes sometidas a terapia con hMG/LIU contra un grupo control no sometido a tratamiento, encontró tasas de embarazo por ciclo de 20.1 y 8.9% respectivamente. Así mismo, Mills et al (64) al comparar la eficacia de varios procedimientos de reproducción asistida, encuentra una tasa de embarazo de 20% en pacientes sometidas a hiperestimulación con hMG/LIU.

Debido a que la mayoría de los estudios antes anotados carecen de grupo control, aleatorización, incluyen diferentes modalidades diagnósticas y algunos son retrospectivos, sus resultados han sido sujeto de críticas e interrogantes por varios autores. Así, por ejemplo, Dodson et al (28) señala que algunas pacientes en su estudio tenían endometriosis grado I y II y refiere que el valor del tratamiento combinado radica en el incremento en el número de espermatozoides y su concentración en el tracto genital superior al igual que existirá un mayor número de ovocitos disponibles, lo cual mejoraría la probabilidad de fertilización cuando exista un efecto gametotóxico, como sucede por ejemplo en la esterilidad asociada con endometriosis. A pesar de lo anterior, en el presente estudio también había pacientes con endometriosis grado I y II y sin embargo se encontró una tasa de embarazo totalmente comparable a la encontrada por Dodson (17.9 vs 19%).

Con bases teóricas sólidas fundamentadas en el hecho ya ampliamente demostrado de que la IUI es efectiva para el tratamiento básicamente del factor cervical y menos para el tratamiento del factor masculino y el llamado factor inmunológico (4, 66), la efectividad tal como la señalan los autores antes nombrados en otras formas de esterilidad, como la ECND, está interrogada y debe sustentarse sobre estudios controlados y aleatorizados bien fundamentados. No es difícil de comprender por ejemplo, que el papel fisiológico del cérvix en la selección y transporte de espermatozoides es presumiblemente operativo en pacientes con ECND, por lo tanto, en tales pacientes en que los espermatozoides son depositados dentro de la cavidad uterina, éste procedimiento no debe ofrecer ninguna ventaja sobre un coito bien programado.

Chaffkin et al (12) en su estudio que incluyó varias categorías diagnósticas como pacientes con factor cervical y masculino y comparó varias formas de tratamiento como fueron la IUI únicamente, el uso de hMG solamente y la combinación de hMG/IUI encontró que en las pacientes con ECND hubo 0% de embarazos con la terapia a base de IUI únicamente, lo cual podría hacer pensar que es el efecto benéfico de la hiperestimulación con hMG la que mejoró las tasas de embarazo al darla como tratamiento combinado con la IUI. En relación con esto, Kirby et al (51) encontró al comparar pacientes con ECND, factor cervical y factor masculino en lo que respecta a ciclos no estimulados con coito programado o

con IIU, que los beneficios de la IIU se redujo prácticamente a las pacientes con factor cervical y especialmente a las pacientes con factor masculino y no a las parejas con ECND y que en general la tasa de embarazo en ciclos no estimulados con IIU fue de alrededor del 7%, siendo baja y por lo tanto habría que pensar en recurrir a modalidades de tratamiento que incluyeran hiperestimulación ovárica como serían por ejemplo los procedimientos de reproducción asistida. De lo anterior también podría concluirse el verdadero valor de la IIU y de la hiperestimulación ovárica, en lo que respecta a que parece ser ésta última la que realmente mejora las tasas de embarazo. Otro estudio que avala lo anterior, es el realizado por Melis et al (63) en parejas con ECND de larga evolución y parejas con factor masculino. Este autor dividió su población en tres grupos de pacientes así: ciclos naturales con IIU, citrato de clomifeno más IIU y citrato de clomifeno más FSH pura más IIU, logrando tasas de embarazo en pacientes con ECND de 10.0, 8.3 y 58.8% respectivamente; con lo cual concluye el autor que es la hiperestimulación ovárica con menotropinas la que mejora las tasas de embarazo independientemente de realizar IIU o no.

Existen otros estudios que comparan la eficacia del tratamiento con hMG/IIU, los cuales reportan tasas de embarazo inferiores a los estudios antes enumerados; tal es el caso del estudio reali-

zado por Martínez et al (59), el cual aunque demostró un significativo beneficio de la hiperestimulación con menotropinas más IUU sobre la hiperestimulación más coito programado, reportando tasas de embarazo de 9.0 y 4.0% respectivamente, es un estudio que incluyó un grupo heterogéneo de pacientes, tiene un complejo diseño y carece de grupo control, lo cual hace difícil la interpretación de los resultados. A pesar de lo anterior la tasa de embarazo lograda en la presente investigación, utilizando hiperestimulación con menotropinas más coito programado es superior a la lograda en el estudio antes comentado. Así mismo Evans et al (31) compararon en su estudio el valor de la IUU, la inseminación intraperitoneal (IIP) y el coito programado en pacientes que habían sido sometidas a hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno y hMG encontrando en las pacientes con ECND, tasas de embarazo de 7.4, 16.0 y 2.7% respectivamente. En éste estudio aunque se demuestra realmente la eficacia de la IIP, las tasas de embarazo logradas con hiperestimulación más IUU y las logradas con hiperestimulación más coito realmente no muestran diferencia muy significativa (7.4 vs 2.7%), lográndose además en el presente estudio tasas de embarazo superiores a las logradas por Evans et al con las dos formas de tratamiento que son sujeto de comparación en esta investigación.

Otro estudio que podría ratificar el valor de la hiperestimulación en éstas pacientes, es el efectuado por Nulsen et al (70),

quienes valoraron la eficacia de la hiperestimulación más IIU contra la IIU únicamente como tratamiento, encontrando tasas de embarazo de 19.3 y 2.4% respectivamente.

Otro estudio que no demuestra el valor de la hiperestimulación más IIU al compararla con la hiperestimulación más coito, es el realizado por Zikopoulos et al (89), los cuales forman tres grandes grupos de tratamientos así: Hiperestimulación con menotropinas más IIU o coito, ciclos naturales más coito y ciclos naturales más IIU. El diseño del estudio fue prospectivo, controlado y aleatorizado, demostrándose una tasa de embarazo por ciclo en los ciclos naturales con y sin IIU de 1 y 2% respectivamente; y al comparar el grupo de pacientes sometidas a hiperestimulación con IIU o coito, lo cual fue asignado aleatoriamente, se encontraron tasas de embarazo de 10.0% para la terapia con hMG/IIU y de 11.0% por ciclo para las pacientes tratadas con hMG/coito; demostrándose otra vez en éste estudio el poco valor de la IIU y el verdadero valor de la hiperestimulación ovárica en las tasas de embarazo.

El mecanismo por el cual la hiperestimulación ovárica con hMG mejora las tasas de embarazo en parejas con ECND, permanece en el terreno especulativo. Se ha sugerido que la hMG pudiera mejorar formas sutiles de disfunción ovulatoria que han sido sugeridas que existen en éstas mujeres (32, 83).

Esas anomalías incluyen un pico más bajo de LH, patrones inadecuados de LH, anomalías en el crecimiento folicular, baja producción de estradiol y síndrome de foliculo luteinizado no roto. En cuanto a los mecanismos propiamente dichos que mejorarían la fecundidad se encuentran:

- 1.- La inducción de múltiples folículos, expone al espermatozoide a múltiples ovocitos, por lo que se incrementa la probabilidad de fertilización.
- 2.- El reclutamiento folicular múltiple y por ende los altos niveles de estrógenos resultantes pueden corregir defectos sutiles en la actividad secretoria del endosalpinx
- 3.- El mejoramiento en la foliculogénesis puede compensar defectos en la fase lútea, mediante la producción de múltiples cuerpos lúteos, lo que se traduce en mayor producción de progesterona y en un incremento en la receptividad del endometrio.

Debido al hecho de que probablemente una proporción de parejas con ECND tengan problemas relacionados con la migración espermática y factores inmunológicos no detectados en las pruebas diagnósticas usuales, es lógico que la IIU pueda ser de beneficio al poner a la disposición del sitio de fertilización un mayor número de espermatozoides de buenas características.

Con base en los resultados de los estudios anteriormente expuestos y en la tasa de embarazo lograda en la presente investigación (17,9% por ciclo) con el uso de Menotropinas más coito programado, se sugiere que ésta forma de tratamiento sea considerada como alternativa de primera elección en el tratamiento de las pacientes con ECND. La tasa de embarazo antes expuesta es totalmente comparable y en ocasiones superior a la reportada en la literatura con el uso de hMG/IIU, teniendo como ventajas el hecho de que se disminuyen los costos del tratamiento ya que no se realiza un procedimiento de reproducción asistida que requiere de una tecnología y preparación específica, se disminuye la tensión emocional de la paciente al no enfrentarse a un procedimiento desconocido y no interfiere con las relaciones coitales entre la pareja.

Con respecto a los reportes encontrados en la literatura, - acerca del uso de la hMG únicamente como tratamiento para las pacientes con ECND o acompañada con IIU, algunos de ellos pueden observarse en la Tabla III (página 65). El primer reporte sobre el uso de menotropinas para la ECND fue publicado por Wang y Gemzell en 1979 (85), los cuales reportaron que tres de seis parejas con ECND quienes habían fracasado en su intento de embarazarse con citrato de clomifeno, lograron embarazo dentro del primer y segundo ciclo de terapia con hMG, logrando tasas de embarazo por paciente de 50% (acumulada) y 23% por ciclo. Otros autores como Welner et al (86) reportan tasas de embarazo de 12.4% por

paciente, en parejas con ECND de larga duración que estaban en espera de ingresar a un procedimiento de FIVTE. Los autores compararon éstos resultados con un grupo control no aleatorizado que no quiso participar en el tratamiento con hMG y en donde se encontró una tasa de embarazo de 1%. Aunque el 60% de las pacientes del estudio habían sido tratadas quirúrgicamente para corrección de problemas tubarios o de endometriosis, los autores sugieren que 4 ciclos de tratamiento con hMG pueden ser de beneficio en una paciente con ECND y deben preceder a un procedimiento de GIFT o FIVTE.

En otro estudio realizado por Dickey et al (26), los autores al comparar los resultados de la terapia con citrato de clomifeno únicamente, hMG únicamente y la combinación de Citrato de clomifeno más hMG, encuentran una tasa de embarazo de 17% por ciclo en las pacientes tratadas con hMG como terapia única.

Los resultados anteriormente expuestos de las tasas de embarazo logradas en la literatura con el uso de menotropinas únicamente como tratamiento para las pacientes con ECND, demuestran que es una buena alternativa de tratamiento. Además la tasa de embarazo por paciente y por ciclo lograda en el presente estudio nos reafirma el valor de ésta modalidad de tratamiento para éstas parejas y nos señala que aún en las pacientes del estudio con un promedio de edad de 31 años, un promedio de duración de la

esterilidad de 5.4 años y un gran porcentaje de pacientes con esterilidad primaria (79.5%), -todos los anteriores, factores de mal pronóstico en las pacientes con ECND- (14, 20), una tasa de embarazo de aproximadamente 18% por ciclo y 36.3% por paciente nos avala la seguridad, el éxito y el pronóstico, para usar las menotropinas como tratamiento de primera línea en éstas pacientes.

Otras alternativas de tratamiento para las parejas con ECND, la constituyen ciertos procedimientos de reproducción asistida como son el GIFT y el FIVTE. Respecto a ésto, han sido varios los autores que han comparado la eficacia de éstos procedimientos con respecto a la hiperestimulación más coito. Uno de ellos es el estudio de Simon y Lauffer (77) quienes encontraron que después de tres ciclos de hiperestimulación más coito, la tasa de embarazo fue de 23%, la cual es comparable a la lograda con un ciclo de FIVTE, o sea 22% según los autores. Por su parte Grosignani et al (21) comparó en su estudio multicéntrico que involucró a 19 centros europeos de reproducción asistida, los resultados del tratamiento con IIU, hiperestimulación únicamente, GIFT y FIVTE en pacientes con ECND, encontrando una mayor tasa de embarazo con GIFT (28%) y una menor tasa de embarazo con hiperestimulación únicamente (15.2%), pero sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre estos dos extremos ni se demostró una real superioridad de ningún método de reproducción asistida sobre otro.

Rogerzeil et al (40) por su parte, trataron de determinar la superioridad del GIFT sobre la hiperestimulación más coíto en pacientes con ECND, encontrando tasas de embarazo por ciclo de 13.2 y 9.1% respectivamente, no demostrándose diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo es de anotar que las tasas logradas con GIFT en éste estudio son particularmente bajas si se compara con tasas reportadas por otros autores de 19.0% (52) y 40% (64); pero siendo similares a las logradas por Murdoch et al (68).

Así mismo, Navot et al (69) trató de demostrar el valor del FIVTE para las pacientes con esterilidad de causa no determinada, formando dos grupos de pacientes: uno con enfermedad tubaria y otro con ECND, las que fueron sometidas a FIVTE, encontrando una tasa de embarazo por ciclo ligeramente superior en pacientes con ECND comparadas con la lograda en las pacientes con enfermedad tubaria (29.2 vs 24.0% respectivamente), pero no alcanzando diferencia estadísticamente significativa; sin embargo se obtuvieron más ovocitos pre-ovulatorios en el grupo control (pacientes con enfermedad tubaria) tal vez por falla o compromiso inherente en la habilidad de las pacientes con ECND para responder a la estimulación ovárica. Leeton et al (52) y Mills et al (64) por su parte reportan tasas de embarazo con FIVTE en pacientes con ECND de 20 y 28% respectivamente.

Con respecto al éxito de los tratamientos de reproducción asistida como son el GIFT y el FIVTE, De acuerdo a lo reportado en la literatura como se vió anteriormente, aunque algunas de las tasas de embarazo son superiores a las reportadas en la literatura como resultantes del tratamiento con hiperestimulación únicamente, otras son comparables. Si se comparan con la tasa de embarazo obtenida en el presente estudio se puede observar que la mayoría no guarda diferencias importantes, pero si además se tiene en cuenta la alta tasa de abortos (pérdidas) y de hiperestimulación ovárica; y la menor tasa de nacidos vivos con éstos procedimientos de reproducción asistida así como el hecho de ser procedimientos de alta tecnología, lo cual los hace costosos, además de invasivos y portadores de una gran carga emocional para la pareja; se debería concluir que la hiperestimulación ovárica más coito programado debe ofrecerse como primera alternativa de tratamiento.

En lo que respecta a la ocurrencia de embarazo múltiple, aborto y síndrome de hiperestimulación ovárica, complicaciones éstas reportadas más frecuentemente en los tratamientos a base de medicamentos inductores de ovulación y mucho más en los tratamientos que incluyen procedimientos de reproducción asistida, en el presente estudio se obtuvo una tasa de embarazo múltiple de 18.7% (3 de los 16 embarazos fueron múltiples) la cual es ligeramente superior a la observada por otros autores utilizando trata-

mientos similares (12, 26, 80). Cabe anotar que la tasa de embarazo múltiple manifestada en la literatura revisada, varía desde 0 hasta 29% incluyéndose obviamente aquí las reportadas con tratamientos que incluyen procedimientos de reproducción asistida tales como GIFT y FIVTE (12, 26, 28, 40, 74, 85, 89).

En cuanto a la tasa de aborto, en la presente investigación fue de 6.2% (1 de las 16 pacientes embarazadas abortó). Según la literatura revisada la tasa de aborto varía desde 0 hasta 50% (31, 85). En general la tasa de aborto obtenida en éste estudio fue considerablemente más baja que el promedio reportado en la literatura revisada, utilizando la misma terapia como tratamiento (74, 86, 89). Por otro lado, al revisar la literatura que incluye procedimientos de reproducción asistida como la IIU, el GIFT o el FIVTE, se reportan tasas de aborto promedio de 15%, con rangos entre 13 y 25%, aunque Evans et al (31) reporta tasas de 50% (1, 28, 31, 40, 70, 77).

La hiperestimulación ovárica, -considerándose como complicación la forma moderada y severa- es de aparición frecuente en éstos tipos de tratamiento. Aunque se dice que su ocurrencia es más frecuente en pacientes con esterilidad por factor endócrino-ovárico, en la literatura revisada se reportan tasas tan altas como de 72% (63), así como también algunos autores describen un 0% como tasa de ésta complicación (70, 85, 89). En esta investi-

gación la tasa de hiperestimulación ovárica fue de 4.5% (2 de 44 pacientes presentaron ésta complicación en su forma moderada, no requiriendo hospitalización). Otros autores (1, 12, 28, 69) reportan tasas que van desde 1.5 a 21%.

Al comparar los ciclos entre las pacientes que lograron y no lograron embarazo, se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar éstos ciclos en lo que respecta a la edad, duración de la esterilidad, número total de folículos desarrollados, grosor del endometrio ni número de ampolletas utilizadas por paciente. A pesar de lo anterior se observó que las pacientes embarazadas eran ligeramente más jóvenes y que la duración de la esterilidad era también ligeramente menor en las pacientes embarazadas al compararlas con las no embarazadas (promedio de 5.4 vs 5.1 años respectivamente), e igualmente sucedió con el número de folículos desarrollados.

Respecto al grosor del endometrio, no se encontró una diferencia importante entre los grupos. En cuanto al número de ampolletas utilizadas por cada uno de los grupos, se observó que las pacientes embarazadas utilizó un número ligeramente superior a las no embarazadas (14.3 vs 13.7 ampolletas). Debido a que las diferencias observadas entre los grupos fueron prácticamente insignificantes en las variables descritas, no existe una razón importante para su explicación.

El número de ciclos realizados por cada grupo de pacientes sí alcanzó diferencia estadísticamente significativa, observándose un promedio de ciclos entre las pacientes que lograron embarazo de 1.5 con un rango entre 1 y 2 ciclos y un promedio de 2.3 ciclos con rango entre 1 y 4 ciclos entre las pacientes que no lograron embarazo. Los anteriores resultados en cuanto al número de ciclos están totalmente de acuerdo con lo reportado en las diferentes series publicadas, donde la mayoría de las pacientes logran el embarazo en los dos primeros ciclos (1, 26, 28, 40, 59, 74, 85).

En relación al diámetro del folículo dominante, curiosamente las pacientes que lograron embarazo tuvieron diámetro promedio del folículo dominante menor que las pacientes que no lograron el embarazo (17.6 vs 18.9 mm), alcanzando significancia estadística, lo cual podría estar en relación a la presencia tal vez de algún tipo de disfunción ovárica sutil en las pacientes que no lograron embarazo que impidió a pesar de su buen desarrollo, la consecución del embarazo; aunque realmente es difícil establecer una explicación del tema ya que son muchos los factores que pudieran ser los responsables de éstos hallazgos.

En cuanto al tipo de esterilidad, que junto con la edad y la duración de la esterilidad son los tres factores pronósticos más importantes para lograr embarazo en pacientes con ECND (76), se encontró que el 68.7% de las pacientes embarazadas tenían esterilidad primaria, lo cual teniendo en cuenta

la buena tasa de embarazo lograda, va en desacuerdo con lo comúnmente expuesto en la literatura, donde generalmente logran más embarazos las pacientes con esterilidad secundaria; aunque cabe anotar que en general, sólo el 20.5% de la población del estudio tenía esterilidad secundaria.

La evolución del embarazo en las pacientes que lo lograron hasta la fecha es estable; habiéndose resuelto el embarazo en dos pacientes (2 embarazos gemelares dobles: 1 operado pretérmino por enfermedad hipertensiva aguda del embarazo con resultante de los dos niños vivos, muriendo más tarde uno, -muerte neonatal tardía- y otro operado, de término con los dos niños vivos). el resto de embarazos se encuentra actualmente en curso, 10 mayores de 20 semanas y 3 entre 17 y 20 semanas.

Por último, cabe anotar, que el promedio de ciclos realizados por paciente fue de 2.0 ya que principalmente por razones de tipo económico, varias de las pacientes no pudieron seguir con el tratamiento establecido, lo cual tal vez podría sugerir que si todas las pacientes hubieran completado los cuatro ciclos de tratamiento, la tasa de embarazo probablemente hubiera sido más alta.

Por lo expuesto hasta aquí, teniendo en cuenta las tasas de embarazo logradas con el uso de Menotropinas (hMG) más coito programado (17.9% por ciclo) en el presente estudio y las logradas

con otras terapias que incluyen además de la hiperestimulación procedimientos de reproducción asistida como la inseminación intrauterina con tasas de embarazo promedio entre el 10 y 20% según la literatura revisada y que además conllevan mayor costo, técnica y alteración en las relaciones de pareja, se recomienda en las pacientes con Esterilidad de Causa no Determinada la realización de cuatro ciclos de tratamiento con menotropinas más coito programado antes de recurrir a otras formas de tratamiento como la hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina y por consiguiente antes del GIFT y FIVTE.

CONCLUSIONES

- 1.- La hiperestimulación ovárica con menotropinas (hMG) más coito programado es un tratamiento seguro y efectivo en el manejo de las pacientes con Esterilidad de Causa no Determinada.
- 2.- La tasa de embarazo lograda en el estudio con el uso de hiperestimulación con menotropinas más coito programado fue de 17.9% por ciclo y 36.3% por paciente.
- 3.- La tasa de embarazo reportada por la literatura revisada como resultado del tratamiento de Hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina es variable, reportándose un promedio entre 10 y 20% de embarazo por ciclo.
- 4.- La hiperestimulación ovárica con menotropinas más coito programado debe ser el tratamiento de primera elección en pacientes con esterilidad de causa no determinada antes de pasar a éstas pacientes a algún procedimiento de reproducción asistida como lo es la hiperestimulación más inseminación intrauterina.
- 5.- Al comparar los ciclos en que se lograron y no se lograron embarazos sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta al número de ciclos realizados

por cada grupo de pacientes y al diámetro del folículo dominante.

- 6.- En cuanto a las complicaciones derivadas del tratamiento con menotropinas se encontró una tasa de embarazo múltiple de 18.7%, una tasa de aborto de 6.2% y una tasa de hiperestimulación ovárica de 4.5%; siendo éstas más bajas que las reportadas con procedimientos de reproducción asistida.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al: Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993, 60: 303-6.
- 2.- Abramovici H, Dirnfeld M, Bornstein J et al: Gamete intrafallopian transfer: An overview. *J Reprod Med* 1993, 38: 698-702.
- 3.- Aitken JR, Best FS, Richardson DW et al: An analysis of sperm function in cases of unexplained infertility: Conventional criteria, movement characteristics and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1982, 38: 212-21.
- 4.- Allen NC, Herbert CM, Maxson WS et al: Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 1985, 44: 569-79.
- 5.- Anso NN, Shaw RW: A critical appraisal of assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 1993, 8: 168-74.
- 6.- Anso NN, Shaw RW: Clinical trials in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1992, 7: 580-1.
- 7.- Barnea ER, Holford TR, McInnes RA: Long-term prognosis of fertile couples with normal basic investigations: A life-table analysis. *Obstet Gynecol* 1985, 66: 24-6.

- 8.- Barros C, González J, Herrera E et al: Human sperm penetration into zona-free hamster oocytes as a test to evaluate the sperm fertilizing ability. *Andrologia* 1979, 11: 197-202.
- 9.- Ben-Rafael Z, Mashiach S, Gelsner G et al: Spontaneous pregnancy and its outcome after human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin-induced pregnancy. *Fertil Steril* 1981, 36: 560-64.
- 10.- Bettendorf G: The normal infertile couple. En: *Infertility: Male and Female*. Inslerv, Lunenfeld B, eds. Churchill Livingstone Publishers, 1989, New York.
- 11.- Byrd W, Ackerman G, Carr B et al: Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987, 48: 921-27.
- 12.- Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA et al: A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991, 55: 252-56.
- 13.- Collins JA, Crosignani PG: Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* 1992, 39: 267-75.

- 14.- Collins JA, Rowe TC: Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril* 1989, 52: 15-20.
- 15.- Collins JA, Wrixon W, Janes LB et al: Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med* 1983, 309: 1201-05.
- 16.- Colston A: Infertilidad. en: Jones HW, Wentz AC, Burnett IS: Tratado de ginecología de Novak. 11a edición, Editorial Interamericana. Mc Graw-Hill 1988, México, D.F.
- 17.- Corsan GH, Kemmann E: The role of superovulation with menotropins in ovulatory infertility: a review. *Fertil Steril* 1991, 55: 468-77.
- 18.- Coulam CB, Moore B, O'Fallon W: Investigating unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158: 1374-81.
- 19.- Coulam CB, Bustillo M, Schulman JD: Empty follicle syndrome. *Fertil Steril* 1986, 46: 1153-55.
- 20.- Crosignani PG, Collins J, Cooke ID et al: Unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993, 8: 977-80.
- 21.- Crosignani PG, Walters DE, Soliani A: The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991, 6: 953-58.

- 22.- Crosignani PG, Ragni G, Lombroso GC et al: Intraperitoneal insemination in the treatment of male and unexplained infertility. *Fertil Steril* 1991, 55: 333-37.
- 23.- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM et al: A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990, 54: 1083-88.
- 24.- DeVane GW, Guzick DS: Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertil Steril* 1986, 46: 1026-31.
- 25.- Devroey P, Staessen C, Camus M et al: Zygote intrafallopian transfer as a successful treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1989, 52: 246-49.
- 26.- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN et al: Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod* 1993, 8: 56-9.
- 27.- Dodson WC, Haney AF: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991, 55: 457-67.
- 28.- Dodson WC, Whitesides DB, Huges CL et al: Superovulation

with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 48: 441-45.

- 29.- Dor J, Homburg R, Rabau E: An evaluation of etiologic factors and therapy in 665 infertile couples. *Fertil Steril* 1977, 28: 718-22.
- 30.- Drake T, Tredway D, Buchanan C: Unexplained infertility: A reappraisal *Obstet Gynecol* 1977, 50: 644-46.
- 31.- Evans J, Wells C, Gregory L et al: A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination, and natural intercourse in superovulated women. *Fertil Steril* 1991, 56: 1183-87.
- 32.- Ezra Y, Simon A, Lauffer N: Defective oocytes: a new subgroup of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1992, 58: 24-7.
- 33.- Figueroa-Casas P, Badano A, Villanueva V: Esterilidad sin causa aparente. En: Asch-Acosta: Avances en reproducción humana. Primera edición, editorial médica Panamericana, 1988, Madrid.
- 34.- Fisch P, Casper R, Brown S et al: Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989, 51: 828-33.

- 35.- Frigberg J: Mycoplasmas and ureaplasmas in infertility and abortion. *Fertil Steril* 1980, 33: 351-7.
- 36.- Friedman AJ, Norcross MJ, Sedensky H et al: Life-table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor, and idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1991, 55: 1005-7.
- 37.- Glazener CN, Coulson C, Lambert PA et al: Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol.* 1990, 4: 75-83.
- 38.- Griffith CS, Grimes DA: The validity of postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162: 615-20.
- 39.- Hammond MG, Talbert LM: Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. *Obstet Gynecol* 1982, 59: 275-79.
- 40.- Hogerzeil HV, Spiekerman JC, de Vries JW et al: A randomized trial between GIFT and ovarian stimulation for the treatment of unexplained infertility and failed artificial insemination by donor. *Hum Reprod* 1992, 7: 1235-39.
- 41.- Hull MG: Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992, 7: 785-96.

- 42.- Hull MG, Eddowes HA, Fahy U et al: Expectations of assisted conception for infertility. *Br Med J* 1992, 304: 1465-69.
- 43.- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al: Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985, 291: 1693-97.
- 44.- Hull MG, Joyce DN, McLeod FN et al: Human in vitro fertilization, in vivo sperm penetration of cervical mucus, and unexplained infertility. *Lancet* 1984, 2: 245-46.
- 45.- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF et al: Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987, 47: 40-4.
- 46.- Hurst BS, Wallach EE: Unexplained infertility. Ed: Mishell DR, Lobo RA, Sokol RZ: Year book infertility 1993. 1993 edition, Mosby Year Book, Inc, Chicago.
- 47.- Kahn JA, Sunde A, Koskemies A et al: Fallopian tube sperm perfusion (FSP) versus intra-uterine insemination (IUI) in the treatment of unexplained infertility: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1993, 8: 890-94.
- 48.- Kahn JA, Sunde A, Von Düring V et al: Treatment of unexplained infertility: Fallopian tube sperm perfusion (FSP). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72: 193-99.

- 49.- Karchmer S, Delgado J, Pineda J et al: eds: Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología 1990. Instituto Nacional de Perinatología, 1990. México, D.F.
- 50.- Kerin JF, Kirby C, Peek J et al: Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984, 2: 533-35.
- 51.- Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM et al: A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril* 1991, 56: 102-107.
- 52.- Leeton J, Rogers P, Caro C et al: A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer (GIFT) and in vitro fertilization and embryo transfer in management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987, 48: 605-07.
- 53.- Leeton J, Mahadevan M, Trounson A et al: Unexplained infertility and the possibilities of management with in vitro fertilization and embryo transfer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1984, 24: 131-35.
- 54.- Lenton EA, Weston GA, Cooke ID: Long-term follow-up of the apparently couple with a complaint of infertility. *Fertil Steril* 1977, 28: 913-19
- 55.- Lipitz S, Rabinovici J, Ben-Shlomo I et al: Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility:

- implications for subsequent in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1993, 59: 348-352.
- 56.- Lobo RA: Unexplained infertility. J Reprod Med 1993, 38: 241-49.
- 57.- Mackenna AI, Zegers-Hochschild F, Fernández EO et al: Fertilization rates in couples with unexplained infertility. Hum Reprod 1992, 7: 223-26.
- 58.- Marik J, Hulka J: Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. Fertil Steril 1978, 29: 270-74.
- 59.- Martínez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ et al: Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: A controlled study. Fertil Steril 1991, 55: 258-65.
- 60.- Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ et al: Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 1990, 53: 847-53.
- 61.- Matthews CD, Clapp KH, Tansing JA et al: T-mycoplasma genital

- infection: the effect of doxycycline therapy on human unexplained infertility. *Fertil Steril* 1978, 30: 98-9.
- 62.- McNeely MJ, Soules MR: The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril* 1988, 50: 1-15.
- 63.- Melis GB, Paoletti AM, Stringini F et al: Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987, 47: 441-45.
- 64.- Mills MS, Eddowes HA, Cahill DJ et al: A prospective controlled study of in-vitro fertilization, gamete intra-fallopian transfer and intrauterine insemination combined with superovulation. *Hum Reprod* 1992, 7: 490-94.
- 65.- Mlo Y, Toda T, Harada T et al: Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167: 271-3.
- 66.- Moghissi KS: Some reflections on intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1986, 46: 13-5.
- 67.- Moghissi KS, Wallach EE: Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983, 39: 5-21.
- 68.- Murdoch AP, Harris M, Mahroo M et al: Is GIFT (gamete intra-fallopian transfer) the best treatment for unexplained infer-

- tility?. Br J Obstet Gynaecol 1991, 98: 643-47.
- 69.- Navot D, Muasher S, Oehninger S et al: The value of in vitro fertilization for the treatment of unexplained infertility. Fertil Steril 1988, 49: 854-57.
- 70.- Nuisen JC, Walsh S, Dumez S et al: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol 1993, 82: 780-6.
- 71.- Peppereil RJ, McBain JC: Unexplained infertility: a review. Br J Obstet Gynaecol 1985, 92; 569-80.
- 72.- Randall JM, Templeton A: The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. Hum Reprod 1991, 6: 659-64.
- 73.- Seibel MM, Taymor ML: Emotional aspects of infertility. Fertil Steril 1982, 37: 137-45.
- 74.- Serhal PF, Katz M, Little V et al: Unexplained infertility the value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. Fertil Steril 1988, 49: 602-06.
- 75.- Sher G, Knutzen V, Stratton C et al: In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility: Phase I. Fertil Steril 1984, 41: 260-64.

- 76.- Simon A, Lauffer N: Unexplained infertility: A reappraisal
REP 1993, 3: 26-36.
- 77.- Simon A, Avidan B, Mordel N et al: The value of menotrophins
treatment for unexplained infertility prior to an in-vitro
fertilization attempt. Hum Reprod 1991, 6: 222-29.
- 78.- Southam AL: Wath to do with the "normal" infertile couple.
Fertil Steril 1960, 11: 543-49.
- 79.- Stovall DW, Guzick BS: Current management of unexplained
infertility. Curr Opin Obstet Gynecol 1993, 5: 228-33.
- 80.- Templeton AA, Penney GC: The incidence, characteristics,
and prognosis of patients whose infertility is unexplained.
Fertil Steril 1982, 37: 175-82.
- 81.- Thomas EJ, Cooke ID: Succesful treatment of asymptomatic
endometriosis: Does benefit infertile women?. Br Med J 1987,
294: 1117-19.
- 82.- Trounson AO, Leeton JF, Wood C et al: The investigation of
idiopathic infertility by in vitro fertilization. Fertil
Steril 1980, 34: 431-38.
- 83.- Tummon IS, Maclin VM, Radwanska E et al: Occult ovulatory
dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained
infertility. Fertil Steril 1988, 50: 716-20.
- 84.- Verkauf BS: Incidence and outcome of single-factor, multifac-

torial, and unexplained infertility. Am J Obstet Gynecol 1983, 147: 175-79.

85.- Wang CF, Gemzell C: Pregnancy following treatment with human gonadotropins in primary unexplained infertility. Acta Obstet Gynecol Scand 1979, 58: 141-46.

86.- Welner S, DeCherney A et al: Human menopausal gonadotropins: A justifiable therapy in ovulatory women with long-standing idiopathic infertility. Am J Obstet Gynecol 1988, 158: 111-7.

87.- Weight CS, Steele SJ, Jacobs HS: Value of bromocriptine in unexplained infertility: a double blind controlled trial. Br Med J 1979, 1: 1037-42.

88.- Ylikorkala O, Koskimes A, Laatkainen T et al: Peritoneal fluid prostaglandins in endometriosis, tubal disorders, and unexplained infertility. Obstet Gynecol 1984, 63: 616-19.

89.- Zikopoulos K, West C, Thong P et al: Homologous intra-uterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. Hum Reprod 1993, 8: 563-67.