

# Esterilidad inexplicable: Evaluación médica-terapéutica

MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA,<sup>a</sup> ARTURO ZÁRATE<sup>a</sup>

## RESUMEN

La esterilidad inexplicable se define como la falla de la pareja para concebir un embarazo después de un año de actividad sexual regular. El diagnóstico se establece por la exclusión de otros padecimientos. Se ha reportado una asociación entre endometriosis e infertilidad en la mayoría de los casos, ya que las pacientes con endometriosis presentan disminución del crecimiento folicular. En el campo endocrinológico se ha establecido que el crecimiento endometrial es un fenómeno estrógeno dependiente. La fertilización *in vitro* se ha aceptado como tratamiento de la infertilidad inexplicable, no obstante, se estima que el número de nacidos vivos por ciclo es bajo, pero el empleo de óvulo de donador aumenta la proporción de nacidos vivos. Los casos de esterilidad inexplicable pueden estar fundamentados en el trastorno inmunológico.

**PALABRAS GUÍA:** Esterilidad inexplicable, endometriosis, embarazo.

## INTRODUCCIÓN

La esterilidad inexplicable se establece cuando no existe un trastorno aparente en la pareja y se define como la falla para concebir un embarazo después de un año de actividad sexual regular. Por lo tanto, el diagnóstico se instaure por exclusión, es decir, luego de establecer que los antecedentes médicos, el examen físico, la histerosalpingografía, la espermatobioscopia y las pruebas de laboratorio sean normales. En el año de 1995 se estableció en los Estados Unidos que 15% de las mujeres entre 15 a 44 años habían recibido algún tipo de atención para la esterilidad; para el año 2005, dicha cifra ha incrementó a 18 %. Por su parte, se ha determinado que el porcentaje de éxito en el logro de embarazo

desciende a medida que aumenta la edad de la paciente.<sup>1,2</sup>

### Esterilidad inexplicable y endometriosis

Se ha demostrado en estudios de prevalencia una asociación entre endometriosis e infertilidad, incluyendo la endometriosis mínima y la no visible, la cual se diagnostica por estudio histopatológico en las piezas quirúrgicas; aun cuando no se haya establecido una relación causal. Al comparar a las mujeres con infertilidad tubaria, las pacientes con endometriosis presentan disminución del crecimiento folicular, reducción de los niveles de estradiol circulante durante la fase preovulatoria, reducción de los niveles de estradiol y progesterona durante la fase lútea temprana y trastorno de los patrones del pico de LH. También se ha observado una disminución en la concentración de LH en el líquido folicular del folículo preovulatorio y en las células de la granulosa colectadas en el mismo periodo se ha encontrado una disminución de su capacidad esteroidogénica *in vitro*.<sup>3,4</sup> Los datos compilados de los estudios publicados de fertilización muestran reducción

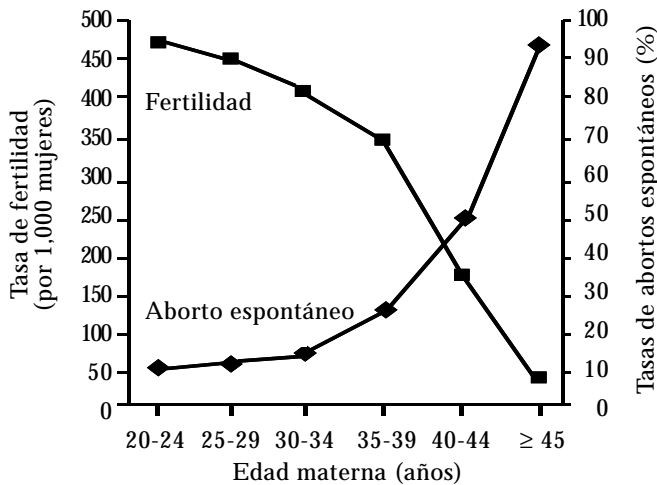
<sup>a</sup> Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández-Valencia  
Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Recibido: 12 de junio de 2007.

Aceptado: 2 de mayo de 2007.





**Figura 1.**

**Relación de la tasa de fertilidad y de aborto espontáneo con la edad. Se observa, en una curva superpuesta, cómo la fertilidad disminuye y además se observa un mayor número de abortos espontáneos, a medida que aumenta la edad materna (modificado de: Menken, J. Science 1986; 233: 1389).**

significativa de las tasas de fertilización de oocitos, comparados con los controles. La tasa de implantación está también ligeramente reducida (Figura 1). Estos hallazgos sugieren un desorden inherente de la función folicular en pacientes con endometriosis, lo que ha dado como resultado en una reducción de la probabilidad de fertilización, lo cual contribuye con la subfertilidad, junto con los cambios anatómicos destructivos causados por la misma enfermedad endometriósica.<sup>5,6</sup>

### **Cambios endocrinológicos en la pelvis**

Se ha demostrado que el volumen del líquido peritoneal se incrementa en mujeres con endometriosis, lo que indica una alteración en el medio ambiente peritoneal. Por otra parte, el líquido peritoneal de estas mujeres contiene una mayor concentración de constituyentes celulares (macrófagos y monocitos), los cuales son responsables de la secreción de una variedad de sustancias bioquímicas, tales como citocinas, prostaglandinas y factores de crecimiento.<sup>7,8</sup>

Al observar la gran cantidad de sustancias bioquímicas existentes en el líquido peritoneal, es posible considerar que ésta no es una simple

espectadora en la implantación, sino un elemento más, involucrada en la proliferación y persistencia de los implantes con endometriosis. Así, se ha sugerido que el medio ambiente oxidativo estimula el crecimiento de las células endometriales, además de que incrementa la migración de monocitos, a través del receptor de proliferación de peroxisoma activado (PPAR)- $\gamma$  2. Por lo anterior, debe existir una interacción sinérgica entre la pérdida potencial de limpieza de los macrófagos, el incremento en la adherencia de las células endometriales efluentes, el estrés oxidativo y las células endometriales.<sup>9,10</sup>

En el campo endocrinológico, está bien establecido que el crecimiento endometrial es estrógeno dependiente y que la progesterona inhibe la proliferación celular mediada por estrógenos. En contraste a la situación del endometrio normal, la expresión de aromatasa en la endometriosis es aberrante y es estimulada por las prostaglandinas E2 (PgE2). Esto da como resultado una producción local de estrógenos que induce PgE2 y establece un mecanismo de retroalimentación positivo. Aunado a esto, en la endometriosis existe una deficiente expresión de 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17-B-HSD) tipo 2, que impide que el estradiol se convierta a estrona. Estas aberraciones moleculares favorecen colectivamente el incremento de estradiol y PgE2 locales en la endometriosis.<sup>11,12</sup>

### **IVF como tratamiento de esterilidad**

El análisis de la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés) empleada en la esterilidad inexplicable muestra una limitación en sus resultados, cuando se compara como método de tratamiento de esterilidad de otro tipo, como en los casos obstructivos y endocrinológicos del ovario, donde se observan porcentajes de éxito elevados.

La IVF se ha aceptada como método de tratamiento de la infertilidad inexplicable, no obstante, se ha estimado que el número de nacidos vivos por ciclo es bajo. Aunque también se ha encontrado 33% de nacidos vivos a los tres años en parejas que han sido tratadas de forma expectante (Tabla 1). Sin embargo, la efectividad de este procedimiento no ha sido rigurosamente evaluada, en comparación con otros tratamientos. Por lo cual, un estudio de metaanálisis estadístico resulta importante de realizar para ser evaluado como opción terapéutica en parejas con esterilidad inexplicable.<sup>13,14</sup>

**Tabla 1**  
**Relación entre edad y fertilidad femenina**

- Asociación entre subfertilidad y edad.
- Edad de 19 a 27 años (posibilidad de concepción de 80%).
- Edad de 35 a 39 años (tasa acumulada de concepción por año de 60%).
- Decremento en la fecundidad.
- Alteración de los oocitos con la edad.

**Tabla 3**  
**Perspectivas de fertilidad a futuro**

- Subfertilidad
- Mayor tasa de esterilidad
- Reproducción asistida frecuente
- Divorcio
- Multicohabitación
- Responsabilidad monomaterna
- Soledad

**Tabla 2**  
**Frecuencia de algunos datos demográficos relevantes de la población femenina en México, 2000.**

	Edad (años)		
	15-19	20-30	> 31
Casada o en unión libre (%)	17.4	56.7	43.0
Han tenido $\geq$ un hijo (%)	11.0	15.0	18.0
Promedio de hijos (número)	2.3	3.3	3.0
Uso de algún método anticonceptivo (%)	70.0	50.0	34.0

Fuente: XII Censo General de Población y Vivienda, 2000. Instituto Nacional de Geografía e Informática.

### Aplicabilidad de la IVF

Se ha demostrado que la IVF tiene un éxito elevado cuando se emplea en forma rutinaria para la resolución de problemas de esterilidad identificable, pero no así, para los casos de esterilidad inexplicable donde su uso es limitado, ya que en los estudios realizados no ha demostrado mayor efectividad que el manejo expectante, por lo que no existen evidencias que recomienden la IVF como una alternativa, en comparación con la inducción de ovulación en forma convencional o con la inseminación intrauterina. Además, se deben tomar en cuenta los riesgos que involucran el procedimiento para la obtención del óvulo durante el proceso de IVF, conjuntamente con los cambios psicológicos que aparecen en la paciente, como son la depresión y ansiedad, estados emocionales que acompañan al proceso de IVF y que en muchos casos se pueden exacerbar, por los cambios hormonales que inducen los medicamentos empleados en el tratamiento de inducción de ovulación.<sup>15,16</sup>

### Edad como factor predictivo de éxito

La edad se convierte en un factor determinante de la concepción por IVF, sobre todo, cuando se emplean los óvulos de la misma paciente (Tabla 2) y con el empleo de óvulo de donador la proporción de nacidos vivos aumenta 50% independientemente de la edad de la paciente en que se implanta.<sup>17,18</sup>

### Comentarios

El tipo de esterilidad inexplicable puede estar fundamentado en el trastorno inmunológico que impide la implantación del cigoto por un ambiente pélvico adverso, presente en los casos asociados al desarrollo de trastornos como la endometriosis, lo que modifica las perspectivas de éxito (Tabla 3).

Como en todos los procesos de intervención, el acuerdo entre el médico y su paciente, es la parte más importante del tratamiento, ya que gran parte del éxito dependerá de la evaluación rigurosa de cada caso.



## ABSTRACT

Unexplained infertility is defined as failure to conceive a pregnancy after a sexual year of regular activity couple. The diagnosis is established for exclusion, where there is reported an association among endometriosis and infertility in most cases, since the patient with endometriosis present decrease of the follicular growth. In the endocrinological field this well established that endometrial growth is estrogen dependent. The *in vitro* fertilization has been accepted like processing in unexplained infertility, nevertheless has been estimated that number of born living by cycle is under, but the employment of donor ovular enlarges the proportion of babies born. The unexplained infertility cases can be evidenced as immunological disturbance.

**KEY WORDS:** *Unexplained infertility, endometriosis, pregnancy.*

### REFERENCIAS

1. Hervey SE, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril* 2006; 86: 516-23.
2. Harrison EC, Taylor JS. IVF Therapy for unexplained infertility. *Cochrane* 2006.
3. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 655-78.
4. Barun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365-9.
5. Hernández QT, Hernández-Valencia M, Zárate A, Pérez FE. Endometriosis: es un problema de las señales inmunológicas? *Gynecol Obstet Mex* 2005; 73: 492-9.
6. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 136-8.
7. Sharpe-timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 810-9.
8. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic Synthesizes and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998; 58: 988-94.
9. Zárate A, Saucedo, Hernández-Valencia M. El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ) es un factor de transcripción multigénico de versatilidad metabólica. *Acta Med G A* 2005; 3: 53-4.
10. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 955: 183-200.
11. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4474-80.
12. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 600-6.
13. Opsahl MS, Baluer KL, Black SH. Pregnancy rates in sequential *in vitro* fertilization cycles by oocyte donors. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 2001-204.
14. de Boer EJ, den Tonkelaar I, Te Valde ER. A low number of retrieved oocytes in vitro fertilization treatment is predictive of early menopause. *Fertil Steril* 2002; 77: 978-85.
15. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
16. te Valde ER, Perason PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141-54.
17. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 126-33.
18. de Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER. Increased risk of early menopause transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Huma Reprod* 2003; 18: 1544-52.