Trabajos Originales

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA PARA LA ENFERMEDAD TUBÁRICA EN MUJERES REFERIDAS A CENTROS DE FERTILIZACIÓN *IN VITRO*

Miguel Álvarez G.¹, Claudia Nannig P.¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Juan Morey Flaquer, La Unión

RESUMEN

Se evalúa el valor de efectuar salpingectomía endoscópica en mujeres infértiles por enfermedad tubárica y que optaron ser referidas a diversos centros de fertilización in vitro. Se discute un protocolo de referencia.

PALABRAS CLAVES: *Cirugía tubárica, enfermedad tubárica, infertilidad*

SUMMARY

To assess the value of laparoscopy surgical treatment for tubal disease prior to in vitro fertilization. A protocol of reference is discussed.

KEY WORDS: *Tubal surgery, tubal disease, infertility*

INTRODUCCIÓN

La disrupción de la anatomía y de la función tubárica normal corresponde a un 40% de la infertilidad femenina (1). La enfermedad inflamatoria pélvica (2), la infección intraabdominal (apendicitis), la cirugía pélvica y la endometriosis, pueden producir oclusión tubárica distal, dilatación de la trompa y daño de la mucosa tubárica (3). La obstrucción tubárica media se asocia frecuentemente a esterilización quirúrgica como también a la resección tubárica segmentaria por embarazo ectópico (4). La etiología de la oclusión tubárica proximal no es clara, se han sugerido tapones amorfos (5) y adherencias peritubáricas que impedirían una adecuada movilidad de la trompa (6).

En los últimos 15 años hubo un gran progreso en el tratamiento de la infertilidad, especialmente en el campo de la tecnología de la reproducción asistida. Esta evolución ha dado como resultado

un cambio en el manejo de la pareja infértil, ubicando a la fertilización in vitro (FIV) por sobre la cirugía tubárica reconstructiva (7, 8).

Se ha reconocido que la patología tubárica se asocia a una menor tasa de implantación de embriones en la FIV comparadas con otras causas de infertilidad (9, 10, 11), por lo que el fracaso de la FIV podría estar relacionado con la gravedad del daño tubárico (12, 13).

Una teoría para explicar el efecto nocivo de un hidrosalpinx sobre el resultado de la FIV, es el baño intermitente del medio intrauterino con los líquidos tóxicos provenientes del hidrosalpinx. Este contiene agentes bacteriológicos, detritos, linfocitos, citoquinas, linfoquinas y prostaglandinas. Este contenido puede reducir la capacidad receptiva del endometrio (9, 11, 14, 15, 16), posiblemente mediante la reducción de la expresión endometrial de beta-integrinas (17). Esto puede representar una toxicidad directa para el embrión (18), y tam-

bién puede ejercer una influencia negativa sobre el oocito en el reclutamiento folicular temprano (15). Se ha sugerido que el resultado de la FIV puede mejorarse mediante el tratamiento quirúrgico del hidrosalpinx (17, 19, 20, 21, 22).

El objetivo de esta comunicación es analizar el valor del tratamiento quirúrgico de la enfermedad tubárica en pacientes que requieren ser referidas a un centro de FIV, para lo cual se diseñó un protocolo de referencia, que se presenta a continuación.

PROTOCOLO DE REFERENCIA. Se presenta un protocolo prospectivo de pacientes tratadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Juan Morey Flaquer, en el periodo comprendido entre enero de 2000 y julio de 2004. La edad promedio de las pacientes tratadas fue 30 años (rango: 27-34 años), 6 de ellas con infertilidad primaria y 3 con infertilidad secundaria, todas por factor tubárico. El motivo de consulta de las pacientes fue la infertilidad. El diagnóstico de enfermedad tubárica obstructiva fue sugerida por ultrasonido transvaginal y en todas se confirmó lesión tubárica bilateral severa mediante endoscopia. Nuestro objetivo al tratar quirúrgicamente a estas pacientes fue basado en la evidencia que muestra la literatura que favorece el éxito reproductivo en la FIV. La cirugía efectuada fue la extirpación de las trompas con tijera bipolar desde la porción cornual. No hubo complicaciones del procedimiento. Se utilizó un videolaparoscopio (Storz®) y un electrocoagulador mono-bipolar (Valleylab®).

Las pacientes fueron intervenidas con la opción de ser referidas a programas de técnicas de reproducción asistida (FIV).

El protocolo de derivación considera los siguientes datos de referencia:

- Edad e historia clínica detallada de la paciente e información general del procedimiento.
- Planificación y coordinación con el centro de derivación, localizado a 900 km.
- FSH basal en tercer día del ciclo con prueba de clomifeno, LH basal, estradiol (E2), inhibina B y prolactina.
- Pruebas de coagulación.
- Análisis del líquido seminal.
- Serologías HIV, VDRL, hepatitis B y C, Toxoplasma, anticuerpos anti-chlamydia.
- Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos.
- Cultivos cervicales para Chlamydias y Mycoplasma.
- Evaluación cervical por histerometría clínica

para determinar flexión uterina y estenosis cervical.

– Ecografía ginecológica transvaginal, especialmente para la evaluación estratégica del endometrio en fase proliferativa para asegurar un endometrio indemne. La evaluación de anexos por ultrasonido y laparoscopia es considerada para detectar ovarios de aspecto poliquísticos, distopias ováricas y ovarios lejanos de vagina con interposición de vasos.

Este protocolo de referencia tiene por objetivo presentar a la paciente al programa de FIV ya que son pacientes que deben desplazarse a otras ciudades en forma reiterada con altos costos. Discutiremos algunos factores considerados en el presente protocolo.

La edad de la mujer infértil es uno de los factores pronósticos más importantes. La disminución de la fertilidad de las parejas con el avance de la edad ha sido bien documentada (23). Esta disminución de la fertilidad se inicia por lo menos 15 años antes de la menopausia; durante este periodo los ciclos menstruales son regulares, pero se observa un acortamiento estable del ciclo menstrual, debido a una fase folicular corta (24). Con el acortamiento de los ciclos al final de los 30 años se produce un incremento sutil pero real de la FSH, y la disminución de los niveles de inhibina (25). Estos cambios se asocian a menudo a un crecimiento folicular acelerado, aunque al mismo tiempo se desarrollan pocos folículos por ciclo; finalmente se agota la reserva folicular y ocurre la menopausia. La disminución de la fecundidad femenina con la edad se ha observado en FIV y en otras técnicas de reproducción asistida (26, 27). Muchos programas de reproducción asistida han establecido una edad límite basada en el pronóstico marcadamente pobre para mujeres sobre los 40 años a causa de las bajas tasa de embarazo, y a un incremento en el riesgo de aborto espontáneo (28). En las mujeres agonadales que reciben embriones de donantes jóvenes, la tasa de embarazo es de la más alta observada en reproducción asistida, sugiriendo que la disminución en la tasa de implantación con la edad avanzada está claramente relacionada con la calidad del oocito (29). Hay evidencia que demuestra que los embriones obtenidos de mujeres de 40 años a las cuales se les realizó diagnóstico genético preimplantacional presentan con gran frecuencia aneuploidías (30).

La reparación quirúrgica de la enfermedad tubárica se debe cuestionar seriamente en aquellas mujeres que están al final de la década de los 30 años, en quienes la reserva ovárica puede

declinar, disminuyendo la posibilidad de un embarazo exitoso, aún cuando los niveles de gonadotropinas estén normales al tercer día del ciclo. En este grupo particular de pacientes los esfuerzos se deben dirigir a un método de reproducción asistida que podría proporcionar una mayor posibilidad de éxito en un intervalo de tiempo corto.

A diferencia de los hombres, las mujeres están dotadas de un número finito no reemplazable de células germinales (31). El número absoluto y la capacidad funcional de los folículos y células germinales constituyen la denominada reserva ovárica. Se han descrito varias pruebas para evaluarla en forma indirecta, entre éstas se incluyen:

- Pruebas estáticas: se caracterizan por la determinación en situación basal, al tercer día del ciclo, de FSH, estradiol sérico (E2), e inhibina B (29, 32)

- Pruebas dinámicas: se caracterizan por la determinación de FSH y E2 antes y después de someter al eje hipotálamo-hipófisis a un estímulo específico como el EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test) (33) y la prueba del clomifeno (34). Estas pruebas se realizan en todas las mujeres mayores de 35 años, ya que a partir de esa edad existe la mayor proporción de pacientes con baja respuesta a la hiperestimulación ovárica (35).

La determinación de FSH, tiene un valor predictivo en los resultados de éxito de la FIV, de manera que las mujeres con FSH basal mayor de 20 mUI/ml en el día tres del ciclo tienen mal pronóstico reproductivo (36). La elevación del E2 en el día 3 del ciclo es indicador de un pronóstico pobre y se debe al aumento de FSH en la fase lútea del ciclo anterior, lo que produce una foliculogénesis acelerada, y por consiguiente niveles de estradiol mayores de 30 pg/ml. Los niveles de LH al día tres del ciclo menores de 3 mUI/ml, están asociados a una mala respuesta de la inducción de la ovulación, y si el cociente FSH/LH es mayor de 3, se relaciona con un aumento de las cancelaciones de ciclos de FIV (37). La inhibina B, es una glucoproteína secretada directamente por las células de la granulosa del folículo, sus niveles son variables durante el ciclo, y presenta niveles más bajos en mujeres mayores de 35 años sometidas a hipreestimulación ovárica controlada, por esta razón es un indicador sensible de la vitalidad de los folículos en crecimiento (38, 30).

La prueba del clomifeno, ha sido diseñada para explicar situaciones clínicas confusas, en las que mujeres con respuesta baja a la hiperestimulación ovárica controlada presentan niveles basales de

FSH normales o ligeramente elevados (menores de 20 mUI/ml) (39, 40). La prueba consiste en medir FSH sérica en el día tres del ciclo, y estimular con 100 mg/día de citrato de clomifeno durante los días 5 al 9 del ciclo, y determinar nuevamente la FSH en el día 11. Si la sumatoria de 2 FSH es mayor de 26 mUI/ml se debe considerar que la paciente está en falla ovárica.

Toda pareja infértil, con factor tuboperitoneal comprometido, debe ser estudiada en forma completa, esto incluye desde el análisis del líquido seminal, hasta la laparoscopia diagnóstica en la mujer. Estos estudios son decisivos para determinar si la pareja se refiere a programas de cirugía tubárica o técnicas de reproducción asistida.

COMENTARIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBÁRICA. Numerosos autores han llamado la atención durante los últimos 15 años acerca de que la probabilidad de tratamiento exitoso de la FIV en mujeres con hidrosalpinx, se puede incrementar mediante la salpingectomía previa. La intervención se puede justificar solamente en el contexto de los beneficios claros, en términos de resultado exitoso de la FIV, específicamente el parto de un recién nacido saludable. En esencia la cirugía laparoscópica de la trompa de Falopio busca prevenir que el líquido del hidrosalpinx filtre a la cavidad uterina. Strandell y cols sugirieron la colocación de clamps proximales y la fenestración distal de la trompa de Falopio para evitar el problema del aporte sanguíneo al ovario, especialmente si estaban presentes adherencias amplias (41). Existen casos donde la salpingectomía unilateral para un hidrosalpinx ha dado lugar a embarazos espontáneos poco después de la cirugía (42). En muchos estudios la selección para la salpingectomía se basó en el fracaso de la FIV (19, 20, 43, 44). Dechaud y cols realizan salpingectomía bilateral de rutina previo a FIV (45, 46). Strandell y cols emplearon salpingectomía uni o bilateral, si el hidrosalpinx fue uni o bilateral previo a FIV (41). Goldstein y cols incluyeron salpingostomía y salpingectomía proximal selectiva en aquellas mujeres con obstrucción tubárica proximal previo a FIV (47). Las experiencias de Andersen y cols (10) y de Zeyneloglu y cols (48), sugirieron que las pérdidas de embarazos en FIV eran más comunes en mujeres con hidrosalpinx. Otros autores realizan aspiración de los hidrosalpinx durante la obtención del huevo (49, 50), no obstante la rápida reaccumulación de líquido al transcurso del tercer día de la aspiración y que podría comprometer el éxito de la interven-

ción (51). Finalmente, Stadtmayer y cols (52), encontraron significativamente menos embarazos en mujeres a las que no se les realizó cirugía por hidrosalpinx, comparadas con aquellas a las que se les realizó salpingectomía laparoscópica o cauterización tubárica bilateral.

CONCLUSIÓN

La opción de la salpingectomía uni o bilateral laparoscópica se debe considerar para todas las mujeres con hidrosalpinx a las que se les plantea realizar la FIV. La salpingectomía previa al tratamiento de FIV aumenta las tasas de embarazo en comparación a los grupos no tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L, Glass RM, Kase NG. Female infertility. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore 1994; 809-39.
2. Westron L. incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 880-92.
3. Trimbo-Kemper T, Trimbo B, Van Hall E. Etiological factors in tubal infertility. *Fertil Steril* 1982; 37: 384-88.
4. Urman B, Gomel V, McComb P, Lee N. Midtubal occlusion: aetiology, management and outcome. *Fertil Steril* 1992; 57: 747-50.
5. Sulak PJ, Letterie GS, Coddington CC, Hayslip CC, Woodward JE, Klein TA. Histology of proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1987; 48: 437-40.
6. Bowman MC, Cook ID. Comparison of fallopian tube intraluminal pathology as assessed by salpingoscopy with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 1994; 61: 464-69.
7. Lilford RJ, Watson AJ. Has in vitro fertilization made salpingostomy obsolete? *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 557-60.
8. Benadiva CA, Kilgman I, Davis O, Rosenwaks Z. In vitro fertilization versus tubal surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete? *Fertil Steril* 1995; 64: 1051-61.
9. Strandell A, Waldensrom U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx Reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Hum Reprod* 1994; 9: 861-63.
10. Andersen A, Yue Z, Meng F, Petersen K. Low implantation rate after in-vitro fertilization in patients with hydrosalpinx diagnosed by ultrasonography. *Hum Reprod* 1994; 9: 1935-38.
11. Fleming C, Hull MGR. Impaired implantation after in vitro fertilization treatment associated with hydrosalpinx. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 268-72.
12. Csemiczky G, Landgren BM, Fried G, Wrambsy H. High tubal damage grade is associated with low pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1996; 11: 2438-40.
13. Vasquez G, Boeckx K, Brosens IA. Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges. *Hum Reprod* 1995; 10: 1075-78.
14. Katz E, Akman MA, Damewood MD, Garcia JE. Deleterious effect of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 66: 122-25.
15. Freeman MR, Whitworth CM, Hill GA. Hydrosalpinx reduces in vitro fertilization/embryo transfer rates and in vitro blastocyst development. In: 52nd Annual Meeting of the American Fertility Society 1996; S211.
16. Akman MA, Garcia JE, Damewood MD, Watts LD, Katz E. Hydrosalpinx affects the implantation of previously cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1996; 11: 1013-14.
17. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Harris JE, Lessey BA. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12: 1393-98.
18. Mukherjee T, Copperman AB, McCaffrey C, Cook CA, Bustillo M, Obasaju MF. Hydrosalpinx fluid has direct embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil Steril* 1996; 66: 851-53.
19. Vandromme J, Chasse E, Lejeune B, Van Rysselberge M, Delvigne A, Leroy F. Hydrosalpinges in in vitro fertilization: an unfavourable prognostic feature. *Hum Reprod* 1995; 10: 576-79.
20. Shelton KE, Butier L, Toner JP. Salpingectomy improves the pregnancy rate in, in vitro fertilization patients with hydrosalpinx. *Hum Reprod* 1996; 11: 523-24.
21. Puttemans P, Campo R, Gordts S, Briens I. Hydrosalpinx-functional surgery or salpingectomic? *Hum Reprod* 2000; 15: 1427-30.
22. Andersen AN, Lindhard A, Loft A, Ziebe S, Andersen C. The infertile patient with hydrosalpinges: IVF with or without salpingectomy? *Hum Reprod* 1996; 11: 2081-84.
23. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389-95.
24. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal Characteristics of human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699-705.
25. Lenton EA, Deketser DM, Woodward AJ. Inhibin concentrations throughout the menstrual cycle of normal, infertile and older women compared with those during spontaneous conceptions cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1180-86.
26. Sharma V, Riddle A, Mason BA. An analysis of a clinical pregnancy in an ultrasound based ambulatory in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988; 49: 468-74.
27. Piette C, De Mouzon J, Buchelot A. In vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *Human Reprod* 1990; 5: 56-62.
28. Romeu A, Muasher SJ, Acosta AA. Results of in

- in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: The Norfolk experience. *Fertil Steril* 1987; 47: 130-37.
29. Munne S, Alikani M, Tomkin G. Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-89.
 30. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1989; 52: 270-76.
 31. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 19: 645-51.
 32. Loumaye E, Billion JM, Mine JM. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990; 53: 295-301.
 33. Richard T, Scott Jr MD. Evaluation and treatment of low responders. *Sem Reprod Endocrinol* 1996; 14: 317-37.
 34. Levy T, Limor R, Villa Y, Eshel A, Eckstein N, Vagman I, Lidor A, Ayalon D. Another look at co-treatment with growth hormone and human menopausal gonadotropins in poor ovarian responders. *Human Reprod* 1993; 6: 834-49.
 35. Battaglia DE, Goodwing P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reprod* 1996; 11: 2217-22.
 36. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in the prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298-307.
 37. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R. An elevated day 3 FSH/LH ratio in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 588-93.
 38. Balash J, Creus M, Fabregues F, Carmona F. Inhibin, follicle stimulant hormone, and age as predictors of ovarian response in in-vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropin releasing hormone agonist - gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1226-30.
 39. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle stimulating hormone levels is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-91.
 40. Scott RT, Leonardi MR, Hoffman GE. Prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening in the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 539-45.
 41. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14: (11): 2762-69.
 42. Choe J, Check JH. Salpingectomy for unilateral hydrosalpinx may improve in vivo fecundity. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 285-87.
 43. Mardesic T, Muller P, Voboril J, Hulvert J, Huttelova R, Becvarova, Mikova M. The influence of salpingectomy of hydrosalpinges visible on ultrasound on IVF results. A pilot prospective randomized study. In: abstracts of 11th World Congress on in vitro Fertilization and Human Reproduction Genetics. Sydney, Australia: 9-14 May, 1999; 156.
 44. Poe-Ziegler R, Shelton KE, Toner JP. Salpingectomy (ies) improves the pregnancy rate after IVF in patients with unilateral or bilateral hydrosalpinx. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: S65.
 45. Dechaud H, Daures JP, Amal F, Humeau C, Hedon B. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertil Steril* 1998; 69: 1020-25.
 46. Dechaud H, Daures JP, Arnal F, Humeau C, Hedon B. Salpingectomy before undergoing IVF can increase implantation rates in severe tubal infertility patients: a prospective randomised study. In: Human Reproduction Abstracts of 13th Annual Meeting of the ESHRE 1997; 12: 23-24.
 47. Goldstein DB, Sasaran LH, Stadtmayer L, Popa R. Selective salpingostomy-salpingectomy (SSS) and medical treatment prior to IVF inpatients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 1998; 70(3, Suppl 1): S320 (Abstracts of 1998 meeting).
 48. Zeineloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 492-99.
 49. Van Voorhis BJ, Sparks AET, Syrop CH, Stovall DW. Ultrasound-guided aspiration of hydrosalpinges is associated with improved pregnancy and implantation rates after in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 736-39.
 50. Savic B, Milacic D, Peako N. Hydrosalpingeal fluid aspiration during oocyte retrieval has beneficial effect on outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer. In: Abstracts of the 15th Annual Meeting of the ESHRE 1999; 310.
 51. Bloeché M, Schreiner TH, Lisse K. Recurrence of hydrosalpinges after transvaginal aspiration of tubal fluid in an IVF cycle with development of a serometra. *Hum Reprod* 1997; 12: 703-05.
 52. Stadmauer LA, Riehl RM, Toma SK, Talbert LM. Cauterization of hydrosalpinges before in vitro fertilization is an effective surgical treatment associated with improved pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 367-71.