

0 J. Balasch

Esterilidad de origen desconocido: análisis de la evidencia científica sobre la eficacia del tratamiento con gonadotrofinas y/o inseminación intrauterina

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultat de Medicina-Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Dr. J. Balasch.
Institut Clínic de Ginecologia. Hospital Clínic.
Casanova, 143. 08036 Barcelona.

Fecha de recepción: 5/11/01
Aceptado para su publicación: 14/11/01

Infertility of unknown origin: an analysis of scientific evidence on the efficacy of treatment with gonadotrophins and/or intrauterine insemination

J. Balasch. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultat de Medicina-Universitat de Barcelona. Prog Obstet Ginecol 2001;44:520-529.

RESUMEN

La denominada esterilidad de origen desconocido es una situación de subfertilidad en la que no se puede asumir siempre que la instauración del embarazo sea debida al tratamiento aplicado o que no se hubiera producido sin tratamiento alguno. En los últimos 10-15 años se ha aplicado profusamente la terapéutica con gonadotrofinas asociada o no a la inseminación intrauterina (IIU). Sin embargo, ello se ha basado más en el hábito clínico-práctico que en la existencia de estudios científicos bien diseñados. El objetivo de este artículo es el análisis de la evidencia científica que permita establecer si la estimulación de la ovulación con gonadotrofinas aumenta la probabilidad de embarazo en comparación con el coito dirigido en la esterilidad de origen desconocido, y si la asociación de la IIU puede

representar un beneficio añadido o no. A pesar de la heterogeneidad clínica y de las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos clínicos que comparan la eficacia del tratamiento para la esterilidad de origen desconocido, en función del más elevado grado de evidencia hallada en los datos analizados, podemos concluir y aconsejar (recomendación de grado A) lo siguiente: en las parejas con esterilidad de origen desconocido la estimulación ovárica con gonadotrofinas aumenta significativamente la probabilidad de embarazo esencialmente cuando se asocia a la IIU.

PALABRAS CLAVE

Esterilidad de origen desconocido. Gonadotrofinas. Inseminación intrauterina.

ABSTRACT

Unexplained infertility is a subfertility condition where cannot be always assumed that gestations occurring after treatment are due to therapy or would not have occurred without treatment. In the past 10-15 years, there has been a marked increase in the use of two treatments (used alone or in combination) for unexplained infertility: induction of superovulation with gonadotrophins and intrauterin insemination (IUI). However, clinical practice is based largely on practical experience rather than well-designed scientific studies. The aim of this analysis of the literature is to determine whether, for unexplained infertility, superovulation improves the probability of conception compared with timed intercourse, and whether or not IUI improves results any further. Despite clinical heterogeneity and different methodological quality of the trials comparing efficacy of treatment for unexplained infertility, based on the highest level of evidence found in the data we conclude and advise (level A recommendation) the following: in couples with unexplained infertility superovulation with gonadotrophins significantly improves the probability of conception mainly when associated with IUI.

KEY WORDS

Gonadotrophins. Intrauterine insemination. Unexplained infertility.

INTRODUCCIÓN

La eficacia de los tratamientos de esterilidad puede ser evaluada fácil y objetivamente por las tasas de embarazo resultantes de la aplicación de estos. Así, la fecundidad por ciclo tras la fecundación *in vitro* (FIV) y la transferencia embrionaria, en mujeres a las que se extirparon las trompas de Falopio quirúrgicamente, indica de forma inapelable la eficacia o grado de éxito de la FIV en dicha situación. De forma similar, la fecundidad por ciclo en mujeres de varones azoospermicos sometidas a inseminación artificial con semen de donante refleja la eficacia de esta técnica terapéutica. En estos casos se cumple la

5: premisa básica de que para el análisis real de la eficacia para cualquier tipo de tratamiento de esterilidad las posibilidades de embarazo sin terapéutica son nulas o, al menos, insignificantes.

Sin embargo, la mayoría de parejas que acuden a la consulta del especialista solicitando tratamiento por esterilidad no son realmente estériles, sino que tienen diferentes grados de subfertilidad (o sea, tienen procesos que se asocian a una disminución relativa de las probabilidades mensuales de embarazo) en los que la gestación puede producirse sin tratamiento alguno o de forma independiente del mismo¹. Por ello, en contraste con el tratamiento de la esterilidad, no puede asumirse que los embarazos observados en el tratamiento de la subfertilidad sean debidos siempre a la terapéutica empleada o no se hubieran producido sin tratamiento. Esto es especialmente cierto para las parejas catalogadas como estériles de origen desconocido tras un estudio de esterilidad normal. En dichas parejas el retraso en la concepción puede representar un problema aleatorio o ser el resultado de una anomalía no detectada en el proceso reproductivo. En estos casos se han descrito tasas acumulativas de embarazo del 60% a los 2 años; sin embargo, para esterilidades de más de 3 años de duración, los índices de fecundidad mensual en parejas no tratadas son sólo del 1-2%^{2,3}.

Por tanto, el estudio y la valoración de la eficacia (o su ausencia) del tratamiento de la esterilidad de origen desconocido constituye un difícil objetivo por las siguientes razones^{2,4,5}:

1. No existe un acuerdo general en la bibliografía para la definición del cuadro y con frecuencia las pacientes estériles con endometriosis mínimas son consideradas como casos de origen desconocido.

2. El tratamiento de la esterilidad de origen desconocido carece del patrón de toma de decisiones que suele caracterizar la práctica médica en general. Dicha práctica requiere la existencia de una base fisiopatológica específica que implique la potencial corrección de un defecto biológico. Dado que este supuesto defecto se desconoce en la esterilidad de origen desconocido, los tratamientos aplicados son habitualmente empíricos.

3. Dada la relativamente elevada probabilidad de embarazo que existe en estas parejas sólo con la observación, especialmente en aquellas en las que la duración de la esterilidad es inferior a 3 años, pue-

2 de que lo que se consiga con el tratamiento sea más bien un acortamiento del período de tiempo hasta la concepción que un incremento en el número absoluto de parejas que consigan el embarazo.

4. Existe una evidente escasez de estudios prospectivos, aleatorios y adecuadamente controlados que comparen las tasas de embarazos obtenidos en parejas con esterilidad de origen desconocido tratadas y no tratadas.

En los últimos 10-15 años ha habido un notable incremento en el uso de dos tratamientos (utilizados ya de forma aislada o en combinación) para la esterilidad de causa desconocida: estimulación del desarrollo folicular múltiple mediante la administración de gonadotrofinas e inseminación intrauterina (IIU), en la que los espermatozoides móviles y supuestamente de mejor calidad son aislados del plasma seminal, resuspendidos en medio de cultivo e inyectados transcervicalmente en el interior de la cavidad uterina. Sin embargo, a pesar de que la IIU y/o la estimulación del desarrollo folicular múltiple han ganado popularidad rápidamente, lo cierto es que su uso se basa sobre todo en la práctica clínica diaria más que en la existencia de estudios científicos bien diseñados.

Por todo lo anterior, el objetivo de este artículo es presentar un resumen de la evidencia científica existente acerca de la eficacia del tratamiento con gonadotrofinas y/o IIU en la esterilidad de origen desconocido.

¿EXISTE UNA BASE RACIONAL PARA EL USO DEL DESARROLLO FOLICULAR MÚLTIPLE Y LA INSEMINACIÓN INTRAUTERINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO?

Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores, ¿cuál puede ser la base para administrar gonadotrofinas a fin de estimular la ovulación en pacientes con esterilidad de origen desconocido que, por definición, tienen ciclos menstruales ovulatorios y regulares? ¿Por qué introducir espermatozoides lavados en el interior de la cavidad uterina en situa-

*Empleado como sinónimo de estimulación ovárica con gonadotrofinas, ya sean HMG o FSH.

ciones en las que el análisis seminal es normal y no existen problemas cervicales?

Con relación a la estimulación ovárica se han propuesto dos posibles explicaciones^{6, 7}: a) el tratamiento podría corregir posibles defectos de la función ovulatoria que no fueron detectados por las pruebas en uso habituales, y/o b) aumentaría las posibilidades de gestación al aumentar el número de ovocitos liberados y potencialmente fertilizables. De hecho, el tratamiento estimulante de la ovulación en estas pacientes se desarrolló a partir de una observación clínica fortuita. Algunas pacientes que estaban recibiendo tratamiento estimulante con FSH* con vistas a la práctica de una FIV o una transferencia intrauterina de gametos (GIFT) tuvieron que ver su ciclo cancelado debido a una respuesta folicular insuficiente para la práctica de la fecundación asistida o por la existencia de un pico endógeno de LH, pero a pesar de ello quedaron gestantes espontáneamente en aquel ciclo estimulado y cancelado^{8,9}. Esta observación sugería que el desarrollo folicular múltiple y la poliovulación eran elementos críticos que contribuyeron a la instauración de dichos embarazos. Esta posibilidad se ve apoyada por la relación directa existente entre la intensidad de los protocolos de estimulación empleados en los ciclos de IIU y las tasas de embarazos múltiples obtenidas^{10,11}. De forma similar, el incremento, hasta cierto punto, del número de formas espermáticas móviles y normales en los ciclos de IIU con poliovulación puede incrementar aún más la probabilidad mensual de embarazo¹². Por otra parte, la práctica de la inseminación coincidiendo con el momento de la poliovulación optimiza las posibilidades de interacción entre los gametos. Por tanto, al aumentar el número de gametos tanto masculinos como femeninos en el lugar de la fertilización, la probabilidad de embarazo aumenta.

EFICACIA DEL DESARROLLO FOLICULAR MÚLTIPLE Y/O LA INSEMINACIÓN UTERINA EN LA ESTERILIDAD DE ORIGEN DESCONOCIDO: ANÁLISIS DE LA BIBLIOGRAFÍA

Para obtener conclusiones válidas acerca de si la inducción del desarrollo folicular múltiple con o sin IIU asociada aumenta de forma significativa la probabilidad de concepción en los casos de esterilidad de origen desconocido en comparación con el coito

dirigido (CD), y a fin de plantearse la cuestión de cuáles son los efectos independientes de las gonadotrofinas y de la IIU en este sentido, deberían llevarse a cabo 4 tipos de comparaciones en ensayos clínicos aleatorios.

En primer lugar, la IIU debería compararse con el CD en ciclos naturales (comparación 1) y en ciclos estimulados (comparación 2). Para dilucidar si la inducción del desarrollo folicular múltiple en combinación con el CD aumenta la probabilidad de concepción debería investigarse en un ensayo clínico que comparara el CD en ciclos estimulados con el CD en ciclos naturales (comparación 3). Y para establecer si la estimulación de la ovulación en combinación con la IIU aumenta la probabilidad de embarazo debería investigarse en un estudio que comparara la IIU en ciclos estimulados con la IIU en ciclos naturales (comparación 4).

El objetivo de este análisis de la bibliografía es determinar, tras realizar las cuatro comparaciones mencionadas, si para la esterilidad de origen desconocido, la inducción del desarrollo folicular múltiple mejora la probabilidad de concepción en comparación con el CD, y si la IIU contribuye o no a mejorar aún más los resultados. En este sentido, se consideraron relevantes 8 estudios de la bibliografía (4 metaanálisis, un análisis combinado de los datos previos de la bibliografía, y 3 grandes ensayos clínicos aleatorios, dos de ellos multicéntricos) cuyas características más destacables se comentan a continuación.

Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. Cohlen¹³, 1998

Este estudio es la base de una futura revisión Cochrane y presenta datos preliminares sobre 18 ensayos clínicos aleatorios en los que el desarrollo folicular múltiple se obtuvo con FSH (sola en la mayoría de ciclos de tratamiento y asociada a citrato de clomifeno en otros) (tabla 1).

Los resultados indican que la IIU en ciclos naturales no mejora la probabilidad de embarazo en parejas con esterilidad de origen desconocido. Sin embargo, cuando se aplica la estimulación ovárica, la IIU tiene un efecto positivo independiente. Por tanto, parece ser que en los casos de esterilidad de causa desconocida, la estimulación ovárica es más importante que la IIU. De ello se infiere que cuanto

Tabla 1 Combinación de resultados de 18 ensayos clínicos aleatorios sobre esterilidad de origen desconocido

Comparación	OR	IC del 95%
IIU frente a CD	1,3	0,37-4,6
FSH + IIU frente a FSH + CD	1,9	1,4-2,6
FSH + CD frente a CD	1,9	1,1-3,1
FSH + IIU frente a IIU	4,4	1,9-10

Para abreviaturas véase texto.

Tomado de Cohlen et al (1998)¹³.

peor sea el factor seminal, más importante resulta la IIU, y que cuanto mejor sea al factor seminal, más importante resulta la estimulación folicular ovárica. Parece lógico sugerir así que cuanto mejor sea la calidad del semen más probable es que los factores femeninos condicionen la subfertilidad de la pareja. Tal como se expuso antes, la (hiper)estimulación ovárica puede corregir estos defectos, a veces sutiles, en la mujer, además de incrementar el número de ovocitos disponibles para la fertilización.

La hipótesis anterior viene avalada por una reciente revisión Cochrane¹⁴ en la que se analiza el CD frente a la IIU con o sin estimulación ovárica para la subfertilidad masculina, y en la que se concluye que tanto en los ciclos naturales como en los estimulados la IIU mejora significativamente la probabilidad de concepción en comparación con el CD. Sin embargo, mientras que la IIU en ciclos con hiperestimulación ovárica controlada resultó mejorar la probabilidad de embarazo en comparación con la IIU practicada en ciclos naturales, en este caso no se alcanzó la significancia estadística.

Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotrophins: a meta-analysis. Zeyneloglu et al¹⁵, 1998

En este metaanálisis se analizaron siete estudios que incluían ensayos clínicos prospectivos y aleatorios en parejas con esterilidad de origen desconocido. La calidad de los estudios individuales se valoró con el método de Chalmers et al¹⁶ modificado. La puntuación media de la calidad para los ensayos clí-

4 nicos seleccionados fue del 60% y se valoraron un total de 980 ciclos de tratamiento al combinarse todos los estudios incluidos. Los resultados indicaron la existencia de 49 gestaciones en 431 ciclos con CD (11,37%), mientras que se observaron 110 embarazos en 549 ciclos de IIU (20,04%). La OR de embarazo en los diferentes estudios individuales para los ciclos de IIU frente a los de CD varió entre 0,98 y 3,57, oscilando los intervalos de confianza (IC) entre 0,22 y 43,01 (fig. 1).

Sólo dos de los estudios individuales señalaban un incremento significativo del beneficio terapéutico obtenido al añadir la IIU a la estimulación ovárica, mientras que el resto de los estudios no pudieron demostrar ningún efecto significativo de la IIU frente al CD. Sin embargo, la *odds ratio* (OR) común (1,84; IC del 95%: 1,30-2,62) reveló un efecto significativo de la IIU. El análisis demostró que los estudios eran homogéneos con una puntuación de Breslow-Day de 8,97.

De este metaanálisis se concluía que las parejas tratadas por esterilidad de origen desconocido pueden beneficiarse de la adición de la IIU a la inducción del desarrollo folicular múltiple. Los autores proponen que el uso de la IIU en combinación con el tratamiento con FSH puede ayudar a muchas parejas a evitar el estrés y el coste de técnicas más invasivas.

The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. Hughes¹⁷, 1997

Ésta es una revisión sistemática de la bibliografía que evalúa la eficacia de la IIU con o sin estimulación ovárica en el tratamiento de la esterilidad de origen desconocido. Los ensayos clínicos aleatorios relevantes se identificaron por medio de diferentes estrategias incluyendo la búsqueda manual en 43 revistas tanto especializadas como generales desde 1966.

El metaanálisis se abordó desde dos puntos de vista para resumir los datos obtenidos. En primer lugar, se utilizó el método estándar de Mantel-Haenszel para combinar los resultados de 8 ensayos clínicos en los que se comparaba la FSH/IIU con la FSH/CD para la esterilidad de causa desconocida. La OR común de embarazo por ciclo de tratamiento fue de 2,37 (IC del 95%: 1,43-3,90), lo que sugiere

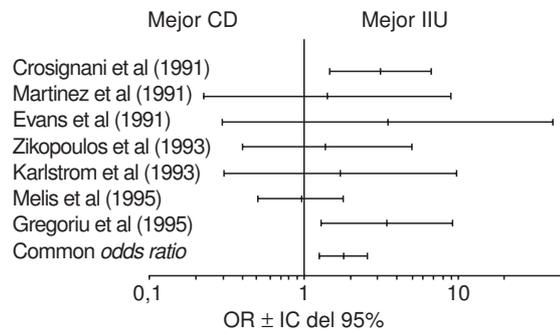


Figura 1. Odds ratio (OR) de los estudios incluidos en el metaanálisis de Zeyneloglu et al¹⁵. CD: coito dirigido; IIU: inseminación intrauterina.

una mejoría significativa de los resultados con la IIU tras la estimulación ovárica en este grupo de pacientes. Aunque los datos resultaron ser estadísticamente homogéneos (el test de heterogeneidad de Breslow-Day no resultó estadísticamente significativo), existía cierto grado de heterogeneidad clínicamente significativa entre los estudios. En segundo lugar, los efectos independientes del tratamiento con FSH y con IIU se valoraron mediante el empleo de un análisis de regresión logística. En función de los 4.516 ciclos de tratamiento reseñados en 22 ensayos clínicos, la OR corregida de embarazo asociada al uso de FSH fue de 2,35 (IC del 95%: 1,87-2,94), y para la IIU de 2,82 (IC del 95%: 2,18-3,66). Por tanto, la fecundidad media se incrementa más de 2 veces en un ciclo en el que se aplique cualquiera de las dos modalidades terapéuticas y 5 veces cuando se aplican ambos tratamientos a la vez en comparación con los ciclos no tratados. Esto está en concordancia con las tasas de embarazo no corregidas: el 4% en todos los ciclos no estimulados frente al 11,7% en todos los ciclos en que se empleó FSH; de forma similar, los índices fueron del 3,7% con CD y del 9,4% con IIU (tabla 2).

Tabla 2 Datos globales no corregidos de 22 ensayos clínicos relevantes (4.516 ciclos)

Estimulación ovárica	Nº de embarazos por ciclo	
	Ciclos de IIU (%)	CD (%)
No estimulación	80/1.306 (6)	27/1.354 (2)
FSH	171/1.156 (15)	47/700 (7)

Tomado de Hughes (1997)¹⁷.

Tabla 3 Índices globales de embarazo en ensayos clínicos sobre IIU con y sin estimulación ovárica

Estimulación ovárica	IIU		CD		OR (IC del 95%)
	N.º de ciclos	N.º de embarazos (%)	N.º de ciclos	N.º de embarazos (%)	
No estimulación	1.102	61 (5)	963	25 (3)	2.09 (1,35-3,22)
FSH	625	90 (14)	331	21 (6)	2.19 (1,45-3,32)

Tomado del ESHRE Capri Workshop Group (1996)⁵.

Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. The ESHRE Capri Workshop Group⁵, 1996

En este estudio se analizaron conjuntamente en un metaanálisis los datos de 13 ensayos clínicos aleatorios a fin de estimar los efectos independientes del tratamiento con estimulación ovárica y con IIU en las pacientes con esterilidad de origen desconocido. El elemento común en este análisis fue el tratamiento con IIU. Todos los estudios compararon la IIU con el CD o incluían la IIU como grupo terapéutico control activo. En función de 2.065 ciclos no estimulados y 956 ciclos tratados con gonadotrofinas, los resultados globales no corregidos indicaban que el índice de embarazo por ciclo era del 3% en los ciclos de observación con CD, del 6% en los ciclos de tratamiento con FSH, y del 14% en los ciclos de empleo conjunto de la estimulación con FSH e IIU (tabla 3). Del análisis de regresión logística se deduce que los efectos de la IIU y del tratamiento con FSH eran similares: cada tratamiento incrementa de forma significativa la probabilidad de embarazo en unas 2 veces.

Efficacy of treatment for unexplained infertility. Guzick et al⁷, 1998

Este trabajo fue realizado en 1996 cuando los investigadores eran miembros de un comité de la American Society for Reproductive Medicine. Dicho comité fue constituido para presentar las líneas básicas de actuación, supuestamente tras el análisis de la evidencia científica disponible, sobre el uso de la reproducción asistida en el tratamiento de la esterilidad de origen desconocido. Tras revisar la bibliografía y analizar los datos, se concluyó que la escasez de ensayos clínicos aleatorios en esta área impedía la presentación de las líneas de actuación

que se basaran estrictamente en la evidencia científica. Sin embargo, en vista de la necesidad para los clínicos de tener un juicio razonado sobre las diferentes alternativas de tratamiento, se presentó un resumen de la evidencia disponible en relación con la eficacia de los diferentes tipos de tratamiento propuestos para la esterilidad de causa desconocida.

Se presentaron así los datos globales de 45 publicaciones referidas a la conducta expectante, la IIU, la inducción de desarrollo folicular múltiple, la GIFT y la FIV para la esterilidad de origen desconocido. Algunos de los estudios aportaban datos relativos tan sólo a un tipo de tratamiento, mientras que otros los aportaban acerca de dos o más terapéuticas. A cada estudio se le asignó una puntuación que valoraba su calidad en función de sus méritos y/o defectos metodológicos. Sobre una puntuación máxima de 20, la media (\pm DE) de valoración de los estudios ofreció una puntuación de $12,7 \pm 3,2$ (intervalo: 6-19). Los índices de embarazo corregidos según la calidad de los estudios se calcularon aplicando las puntuaciones de calidad individual a las tasas de embarazo respectivas.

Las tasas combinadas de embarazo por ciclo iniciado, corregidas para la calidad de los estudios, se resumen en la tabla 4. En función del más alto grado de evidencia obtenido en los datos analizados, puede concluirse que la IIU no parece ser de eficacia alguna si no se asocia a alguna forma de estimulación ovárica.

The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report Crosignani et al¹⁸, 1991

Diecinueve centros de fertilidad europeos participaron en un ensayo clínico aleatorio y controlado con el fin de comparar la eficacia de 5 métodos para el tra-

Tabla 4 Datos globales para tratamientos alternativos en la esterilidad de origen desconocido

<i>Tratamiento</i>	<i>N.º de estudios</i>	<i>N.º de embarazos por ciclo iniciado (%)</i>	<i>Porcentaje de embarazos por ciclo iniciado ajustado a la calidad del estudio</i>
Grupos control	11	64/3.539 (1,8)	1,3
Grupos control, estudios aleatorios	6	23/597 (3,8)	4,1
IIU	9	15/378 (4)	3,8
FSH	13	139/1.806 (7,7)	7,7
FSH + IIU	14	207/1.133 (18)	17,1

Tomado de Guzick et al (1998)¹⁹.

tamiento de la esterilidad de origen desconocido: la estimulación ovárica sola y la estimulación ovárica asociada a uno de los siguientes procedimientos: IIU, inseminación intraperitoneal, GIFT y FIV.

Al final del estudio, un total de 444 pacientes habían sido tratadas durante 649 ciclos. Debido a dificultades clínico-prácticas inevitables, el diseño experimental obtenido resultó, en ocasiones, claramente desequilibrado. Sin embargo, las comparaciones estadísticas objetivas entre los cinco tipos de tratamiento fueron posibles empleando un análisis de variancia no ortogonal. Se obtuvo cierto grado de evidencia estadística indicando que el índice de embarazos obtenido con el empleo de la estimulación ovárica sola era inferior al obtenido con el uso del tratamiento estimulante con FSH asociado a uno cualquiera de los métodos de fecundación asistida. La tasa de embarazos obtenida con cada uno de dichos métodos resultó ser mucho mejor que las diferentes estimaciones de tasa de embarazos espontáneos referidas en la bibliografía.

Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility.

Guzick et al¹⁹, 1999

Este ensayo clínico multicéntrico aleatorio fue llevado a cabo por la Reproductive Medicine Network of the National Institute of Child Health and Human Development de los Estados Unidos. La hipótesis global del estudio era que la inducción del desarrollo folicular múltiple con FSH o la IIU propiciaría una tasa de embarazo más elevada entre las pacientes estériles que la abstención terapéutica.

La abstención terapéutica ("no tratamiento") se definió como la práctica de una inseminación intra-

cervical periovulatoria de acuerdo con el pico de excreción urinaria de LH para asegurar que los espermatozoides estuvieran presentes en el cérvix y en el fondo vaginal en el momento de la ovulación. El estudio incluía 932 parejas en las que la mujer no tenía ningún factor de esterilidad identificable y el varón tenía formas espermáticas móviles (o sea, incluía casos de esterilidad de origen desconocido y casos de subfertilidad masculina). Las parejas fueron asignadas aleatoriamente a ser tratadas con inseminación intracervical, IIU, estimulación ovárica e inseminación intracervical, o estimulación ovárica e IIU. El diseño del estudio implicaba 4 ciclos de tratamiento por paciente a menos que se produjera el embarazo.

Las 231 parejas en el grupo tratado con estimulación ovárica e IIU tuvieron un índice de embarazo (33%) más elevado que las 234 parejas del grupo de IIU (18%), que las 234 parejas del grupo tratado con estimulación ovárica e inseminación intracervical (19%), o las 233 parejas del grupo sometido a inseminación intracervical sola (10%). El análisis estadístico demostró que las parejas en el grupo tratado con estimulación ovárica e IIU tenían 3,2 veces más posibilidades de quedar gestantes que las del grupo de inseminación intracervical (IC del 95%: 2,0-5,3) y 1,7 veces más que las parejas del grupo de IIU (IC del 95%: 1,2-2,6). Las parejas en el grupo de IIU y en el grupo tratado con estimulación ovárica e inseminación intracervical tuvieron unas posibilidades de concepción casi 2 veces superiores a las del grupo de inseminación intracervical sola.

Los efectos de la estimulación ovárica y de la IIU sobre el embarazo para el total de la población estudiada resultaron ser independientes y aditivos, contribuyendo ambas técnicas por igual a la probabilidad de embarazo. Sin embargo, entre las parejas

Tabla 5 Resumen de los resultados obtenidos en el tratamiento de la esterilidad de origen desconocido en los estudios incluidos en esta revisión

Estudio	IIU frente a CD	FSH + IIU frente a FSH + CD	FSH + CD frente a CD	FSH + IIU frente a IIU
Cohlen et al, 1998 ¹³	Sin diferencia	Mejor FSH + IIU	Mejor FSH + CD	Mejor FSH + IIU
Zeyneloglu et al, 1998 ¹⁵	–	Mejor FSH + IIU	–	–
Hughes, 1997 ¹⁷	Mejor IIU	Mejor FSH + IIU	Mejor FSH + CD	Mejor FSH + IIU
ESHRE Capri Workshop Group, 1996 ⁵	Mejor IIU	Mejor FSH + IIU	Mejor FSH + CD	Mejor FSH + IIU
Guzick et al, 1998 ⁷	Sin diferencia	Mejor FSH + IIU	Mejor FSH + CD	Mejor FSH + IIU
Crosignani et al, 1991 ¹⁸	–	Mejor FSH + IIU	–	–
Guzick et al, 1999 ¹⁹	Mejor IIU	Mejor FSH + IIU	Mejor FSH + CD	Mejor FSH + IIU
Goverde et al, 2000 ²⁰	–	Mejor FSH + IIU	–	Mejor FSH + IIU

en las que el varón tenía los valores espermáticos en el cuartil más bajo –correspondiendo más o menos al diagnóstico de subfertilidad masculina– la estimulación ovárica resultó tener un escaso efecto terapéutico y la IIU tuvo un efecto más manifiesto.

Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. Goverde et al²⁰, 2000

En este ensayo clínico prospectivo, aleatorio y paralelo, 258 parejas con esterilidad de origen desconocido o con subfertilidad masculina fueron tratadas hasta un máximo de 6 ciclos con IIU en ciclo espontáneo (IIU sola) (n = 86), IIU tras estimulación ovárica suave con FSH (n = 85), o FIV (n = 87). Aunque la tasa de embarazo por ciclo fue más alta en el grupo de FIV que en los grupos de IIU (el 12,2 frente al 7,4 y 8,7%, respectivamente; p = 0,09), la tasa acumulativa de embarazo para la FIV no resultó ser significativamente mejor que para la IIU. La IIU resultó ser un tratamiento más coste-efectivo que la FIV. Los autores concluían que la IIU en el ciclo espontáneo comporta menores riesgos para la salud de la mujer que la IIU tras estimulación hormonal suave y debe ser, por tanto, la primera elección terapéutica. Sin embargo, existen algunos aspectos del diseño del estudio que merecen ser comentados.

Así, si bien la combinación de dos grupos diagnósticos (esterilidad de origen desconocido y subfertilidad masculina) parece justificada desde un punto de vista pragmático, ya que se aplica el mismo tratamiento en ambos grupos, la combinación de

dichos grupos en el análisis de datos altera la interpretación de los resultados. En el estudio de Goverde et al²⁰, el cálculo de la muestra de 80 efectivos en cada grupo se estableció para permitir la detección de una diferencia significativa en los resultados finales entre los grupos de intervención, pero resultaría insuficiente para realizar esto mismo en cada categoría diagnóstica. De hecho, cuando las pacientes con esterilidad de origen desconocido y con subfertilidad masculina fueron consideradas separadamente, las tasas de embarazo en el primer grupo tendían a ser mayores (p = 0,1) en los casos en que la IIU se utilizó en combinación con la estimulación ovárica (37%) que cuando se empleó la IIU sola (26%). En cambio, en las parejas con subfertilidad masculina los índices de embarazo en los grupos de IIU sola y de IIU más estimulación ovárica resultaron ser muy similares (42 y 37%, respectivamente).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de la heterogeneidad clínica y de las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos clínicos que comparan la eficacia del tratamiento para la esterilidad de origen desconocido, en función del más alto grado de evidencia hallada en los datos analizados (tabla 5) podemos concluir y aconsejar (recomendación de grado A) lo siguiente: en las parejas con esterilidad de origen desconocido la estimulación ovárica con gonadotrofinas aumenta significativamente la probabilidad de embarazo, sobre todo cuando se asocia a la IIU.

Es de destacar, sin embargo, que a lo largo de todos los años en que la asociación FSH + IIU ha sido profusamente utilizada ha existido sólo un ensa-

8 yo clínico aleatorizado a gran escala sobre el uso de gonadotrofinas más IIU en el tratamiento de la esterilidad de origen desconocido en el que uno de los grupos de estudio fuera un grupo control no tratado¹⁹. En dicho estudio, sin embargo, se tomó como grupo control (“no tratamiento”) la inseminación artificial intracervical programada de acuerdo con el momento de la ovulación. Por dos razones, este diseño puede no reflejar realmente el “no tratamiento” y llevar así a la sobrestimación del valor terapéutico de la IIU y la estimulación ovárica. En primer lugar, los espermatozoides eyaculados en el acto sexual espontáneo pueden ser de mejor calidad que los espermatozoides obtenidos por masturbación²¹. En segundo lugar, la probabilidad de concepción durante el período fértil aumenta si hay varios coitos en vez de una única inseminación, tal como se utilizó en el estudio de Guzick et al¹⁹. Por tanto, son necesarios más estudios en los que se compare la combinación FSH + IIU con la abstención terapéutica.

Por otra parte, debe minimizarse al máximo el índice de complicaciones en las parejas en las que el tratamiento sea necesario. Tradicionalmente, se han empleado intensos grados de estimulación ovárica en los ciclos de IIU y, si bien es cierto que los protocolos de estimulación más intensos se asocian a unos índices más elevados de fecundidad mensual, también comportan una tasa mucho mayor de

embarazos múltiples y un índice inaceptablemente alto de embarazos de tres o más fetos^{10,11,22}. Dado que las gestaciones múltiples de alto grado (\geq trillizos) comportan la mayor parte del riesgo habitualmente asociado al embarazo y el parto múltiple, la estimulación ovárica parece aceptable sólo cuando conduzca a la obtención de embarazos de feto único y de gemelares algunas veces²³. En este sentido podría postularse el empleo del citrato de clomifeno pero se ha demostrado que su uso en las mujeres con esterilidad de origen desconocido tiene un efecto terapéutico absoluto por ciclo muy pequeño²⁴ y los índices de embarazo conseguidos son inferiores a los obtenidos con estimulación ovárica con FSH, especialmente cuando ésta se asocia a la IIU^{5,13,17,25}.

La eficacia y la seguridad del tratamiento con FSH a dosis bajas según los principios de administración de la pauta lenta en pacientes anovuladoras del grupo II de la OMS están bien establecidas^{26,27}, pero la valoración de esta opción terapéutica para las pacientes sin trastornos ovulatorios, incluyendo la esterilidad de origen desconocido, ha sido muy limitada^{25,28,29}. Por tanto, sería deseable la realización de estudios a gran escala que investigaran la eficacia clínica de la administración de FSH a baja dosis en combinación con el uso de la IIU en pacientes con esterilidad de origen desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med* 1983; 309: 1201-1206.
2. Hull MGR. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992; 7: 785-796.
3. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22-28.
4. Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *B M J* 1985; 291: 1693-1697.
5. The ESHRE Capri Workshop Group. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. *Hum Reprod* 1996; 11: 1775-1807.
6. Collins JA. Superovulation in the treatment of unexplained infertility. *Sem Reprod Endocrinol* 1990; 8: 165-173.
7. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-213.
8. Haney AF, Hughes CL, Whitesides DB, Dodson WC. Treatment-independent, treatment-associated and pregnancies after additional therapy in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1987; 47: 634-638.

9. Curole DN, Dickey RP, Taylor SN, Rye PH, Olar TT. Pregnancies in cancelled gamete intrafallopian transfer cycles. *Fertil Steril* 1989; 51: 363-364.
10. Nan PM, Cohlen BJ, Te Velde ER, Van Kooij RJ, Eimers J, Van Zonneveld P et al. Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994; 9: 2022-2026.
11. Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343: 2-7.
12. Balasch J. Reflexiones sobre la utilidad de la inseminación intrauterina. Punto de vista del clínico. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1994; 21: 34-42.
13. Cohlen BJ. Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. En: Templeton A, Cooke I, O'Brien PMS, editores. Evidence-based fertility treatment. Londres: RCOG Press, 1998; 205-216.
14. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Te Velde ER, Habbema JDF. Timed intercourse versus intrauterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men (Cochrane review). En: The Cochrane Library, issue 1. Oxford: Update Software. 2001.
15. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69: 486-491.
16. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schoreder B, Reitman D et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
17. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-1872.
18. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991; 6: 953-958.
19. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP et al, for the National Cooperative Reproductive Medicine Network. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-183.
20. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13-18.
21. Zavos PM, Goodpasture JC. Clinical improvements of specific seminal deficiencies via intercourse with a seminal collection device versus masturbation. *Fertil Steril* 1989; 51: 190-193.
22. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001; 16: 2124-2129.
23. Balasch J. Multiple gestation following ovulation induction and assisted reproduction techniques: The price to pay? En: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editores. The perinatal medicine of the new millennium. Bolonia: Monduzzi Editore, 2001; 49-53.
24. Hughes EG, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, issue 2, Oxford: Update Software. 2001.
25. Balasch J, Ballezá JL, Pimentel C, Creus M, Fábregues F, Vannrell JA. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994; 9: 1863-1866.
26. Balasch J, Tur R, Peinado JA. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women: evidence from a large multicenter study in Spain. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 551-556.
27. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821-3824.
28. Hughes EG, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998; 13: 1527-1531.
29. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Horikawa M, Goishi K, Komori H et al. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 349-353.