

Nuevas perspectivas en la endometriosis: Manejo de las pacientes con esterilidad

New insights in endometriosis: Management in infertile patients

Ana Monzó Miralles¹, Juan Gilabert Estellés²

¹Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia

RESUMEN

Objetivos: Revisar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y las opciones de tratamiento en pacientes estériles con endometriosis

Diseño: Revisión sistemática de la literatura y de las guías de práctica clínica

Resultados: El tratamiento de las pacientes estériles con endometriosis debe considerar la edad, la duración de la esterilidad, el estadio de la enfermedad y la existencia de recidivas. El tratamiento quirúrgico puede comprometer la reserva ovárica, por lo que debe recomendarse en casos sintomáticos, con endometriomas de gran tamaño (más de 5 cm) o hidrosalpinx. Las tasas de gestación en FIV son hasta un 50% menores en pacientes con endometriosis y la reducción es proporcional al estadio de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico en estadios iniciales aumenta significativamente las tasas de gestación. El tratamiento con análogos de GnRH previo a la FIV puede incrementar hasta 4 veces la probabilidad de embarazo en endometriosis moderadas y severas.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2011; 28: 205-215 ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Palabras clave: *Endometriosis, esterilidad, tratamiento, técnicas de reproducción asistida.*

SUMMARY

Objective: To review the pathophysiological mechanisms of the disease and the current options in the treatment of infertile patients affected of endometriosis

Design: Systematic review of the literature and clinical practice guidelines

Results: Treatment in infertile patients with endometriosis must be tailored for each patient considering their age, the duration of infertility, the severity of the disease, and the presence of recurrence. Surgical approach can diminish ovarian reserve, and this is the reason for recommend laparoscopic excision only in symptomatic cases, endometriomas with size over 5 cm or hydrosalpinx. Pregnancy rates after IVF decrease until 50% in endometriosis patients and this reduction depends on the sever-

Aceptado 4 Septiembre 2011

Autor para correspondencia: Ana Monzó Miralles. Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Bulevar Sur S/N, 46026 Valencia. Tel. 961 244 810.

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Secretaría general: Luis A. Quintero. Apdo. Correos 87. 46110 Godella (Valencia) España.

Email: contacto@editorialmedica.com

ity of the disease. Surgical treatment in early stages significantly increases the spontaneous pregnancy rate. Agonists of GnRH can improve four times more the possibilities to get a pregnancy in moderate and severe endometriosis.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2011; 28: 205-215 ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Key words: *endometriosis, infertility, treatment, assisted reproductive technologies.*

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una patología crónica y recurrente caracterizada por la presencia de tejido endometrial funcionando fuera de la cavidad uterina, siendo sus localizaciones más frecuentes el peritoneo pélvico, los ovarios y el tabique rectovaginal. Afecta a un 6-10% de mujeres en edad reproductiva, a un 50-60% de adolescentes y adultas con dolor pélvico y hasta a un 50% de mujeres con infertilidad (1,2). No obstante, puede encontrarse infradiagnosticada, sobre todo en sus estadios iniciales en mujeres estériles asintomáticas o paucisintomáticas, dado que se requiere una laparoscopia y un análisis histológico para su diagnóstico de certeza.

Su etiología y mecanismos fisiopatológicos no han sido totalmente determinados hasta el momento. La teoría etiopatogénica de la menstruación retrógrada es la más ampliamente aceptada, aunque se ha propuesto que la susceptibilidad de las mujeres a padecerla depende de la interacción de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales (3,4).

La respuesta inflamatoria provocada por los implantes endometriales ectópicos puede dar lugar a un proceso de angiogénesis e infiltración neural y a la formación de adherencias, fibrosis, cicatrices y distorsión de la anatomía pélvica, lo que provoca dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia e infertilidad como síntomas más graves y frecuentes (1).

El tratamiento de la endometriosis puede ser tanto farmacológico como quirúrgico. Sus principales objetivos son la mejoría sintomática, prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar los índices de fertilidad de las pacientes, aunque hasta el momento ninguno de ellos ha demostrado lograrlo de forma permanente y satisfactoria. En muchas ocasiones, sobre todo en las formas más graves y avanzadas de la enfermedad, debe recurrirse a técnicas de reproducción asistida para solucionar los problemas de esterilidad (5).

MECANISMOS DE ESTERILIDAD

Desde hace décadas, múltiples estudios han demostrado la asociación entre endometriosis e infertilidad, sugiriendo que un 25-50% de las mujeres infértiles padecen endometriosis y que un 30-50% de las que presentan esta patología son infértiles. Sin embargo, los mecanismos que condicionan esta relación no han sido totalmente establecidos (6). Han sido propuestos diversos de ellos para intentar explicar la asociación entre endometriosis e infertilidad (6-9):

a. Distorsión de la anatomía pélvica

Las adherencias y fibrosis provocadas por la endometriosis dificultarían la liberación del ovocito por el ovario y su captación y transporte por la trompa. Sin embargo, no en todas las mujeres con infertilidad asociada a endometriosis existen lesiones endometriósicas severas causantes de esta distorsión anatómica.

b. Función peritoneal alterada

Se ha observado en mujeres con endometriosis un aumento tanto del volumen del líquido peritoneal como de la concentración en él de macrófagos activados, prostaglandinas, interleukina-1, factor de necrosis tumoral y proteasas, así como de una sustancia inhibidora de la captura ovocitaria. Estas alteraciones podrían tener efectos adversos sobre el ovocito, el esperma, el embrión y la trompa de Falopio.

c. Alteración de la función hormonal y de la inmunidad celular

En el endometrio de las mujeres con endometriosis podría darse un aumento de linfocitos, de anticuerpos IgA e IgG y, en algunos casos, de autoanticuerpos contra antígenos endometriales, lo que alteraría la receptividad y la implantación del embrión.

d. Anomalías endocrinas y ovulatorias

Este tipo de alteraciones en las mujeres con endometriosis podrían consistir en disfunción de la fase lútea, crecimiento folicular anormal, presencia de picos de LH prematuros y múltiples y el síndrome del folículo luteinizado no roto.

e) Peor calidad ovocitaria y embrionaria

La peor calidad ovocitaria y embrionaria puede deberse a influencias del líquido peritoneal en el proceso normal de fecundación. Es conocido que la fecundación ocurre fisiológicamente en la región ampular de la trompa de Falopio, que se encuentra abierta al ovario y expuesta al medio peritoneal. Diversos estudios sugieren que el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis produce una inmovilización de los espermatozoides dependiente de la acción de los macrófagos, y de la IL-1 e IL-6 (10,11). Por otra parte, el TNF α puede causar un daño al DNA del espermatozoide proporcional al tiempo de exposición, lo que aumentaría la peroxidación de la membrana y la apoptosis celular, disminuyendo su capacidad fecundante. Además, el aumento de citoquinas como la IL-1 y RANTES en el líquido peritoneal contribuiría a la disminución de la unión del espermatozoide con la zona pelúcida y dificultaría la reacción acrosómica (12,13).

Estudios en el líquido folicular han evidenciado anomalías en el ambiente folicular de las pacientes con endometriosis, existiendo un aumento de las concentraciones de IL-6, IL-1b, IL-10 y TNF α , así como una disminución de VEGF en el líquido folicular (14,15). Esta menor expresión de VEGF en el líquido folicular se ha identificado como una alteración clave que explicaría la menor calidad embrionaria y de las tasas de embarazo (16). En algunos estudios se ha identificado un factor inhibidor de la captación ovocitaria (OCI-ovum capture inhibitor) aumentado en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis y que sería el responsable de un fallo de la capacidad de la fimbria de captar el ovocito tras la ovulación (17).

No obstante, otros autores han sugerido que el impacto de la endometriosis sobre la calidad ovocitaria sería mínimo, al observar tasas de gestación normales en pacientes con endometriosis tras hiperestimulación ovárica controlada (18).

f. Alteraciones endometriales

En las mujeres con endometriosis se produciría una disfunción de la función endometrial que contribuiría tanto al desarrollo de la enfermedad como a la alteración de los mecanismos de la implantación embrionaria.

En este sentido, se han descrito múltiples anomalías en la expresión de factores tisulares, angiogénicos y proteolíticos en el endometrio de mujeres con endometriosis (19-22). Ferrero et al. demostraron un aumento de la inmunoreactividad de apolipoproteína A-I en el epitelio luminal del endometrio eutéptico y en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, sugiriendo que esta proteína antiimplantatoria sería clave para una menor receptividad

endometrial (23). La expresión de esta apolipoproteína proporcionaría una huella proteómica específica que podría permitir discriminar entre el endometrio receptivo y no receptivo para la implantación embrionaria (24). Por último, se han identificado autoanticuerpos de tipo IgG e IgA contra antígenos endometriales en mujeres con endometriosis que podrían ser responsables de una anormal receptividad endometrial limitando la implantación embrionaria (6).

PRONÓSTICO REPRODUCTIVO

La prevalencia de la endometriosis en general y de la asociada a esterilidad en particular es difícil de conocer, ya que los datos disponibles proceden de estudios realizados con metodologías muy distintas y aplicando criterios diagnósticos no homogéneos sobre poblaciones diferentes.

En la población general de mujeres en edad fértil se ha estimado una prevalencia de endometriosis cercana al 10%. En estudios de grandes cohortes, la prevalencia de endometriosis en edad fértil parece menor (0,5-5%), mientras que las estériles presentan frecuencias superiores (24-40%). En pacientes diagnosticadas de endometriosis, la probabilidad de padecer una endometriosis aumenta entre 6 y 8 veces.

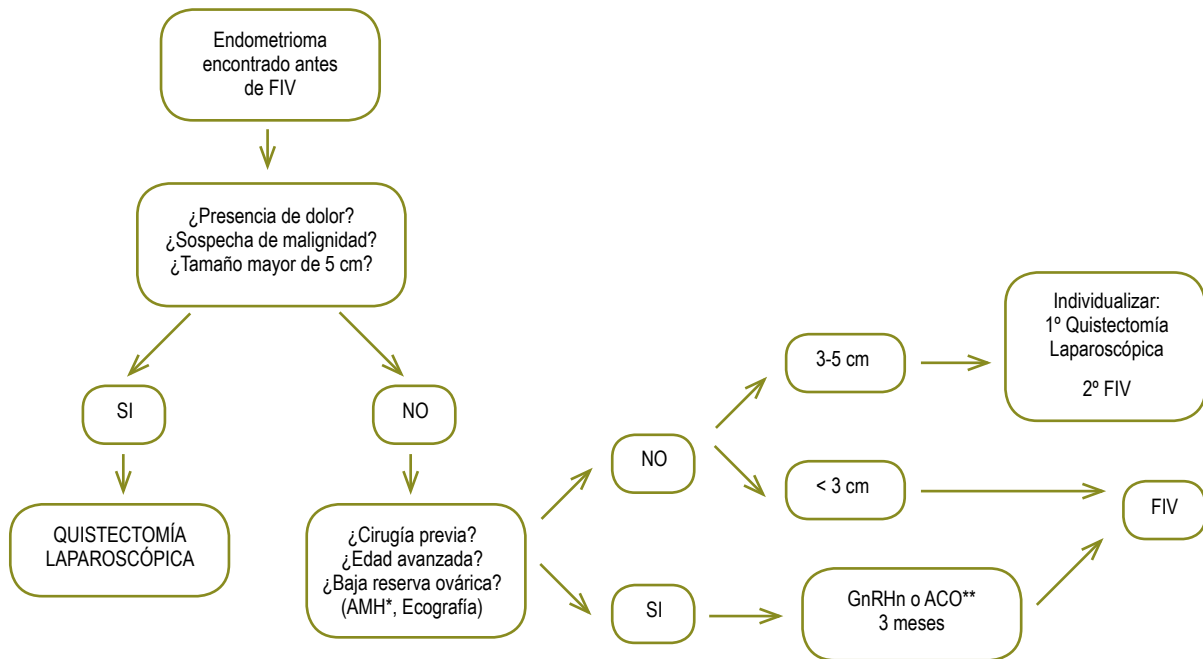
Varios estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la fecundidad de mujeres con endometriosis se reduce al 2-10% cuando se compara con la de mujeres en edades reproductivas no límites y sin endometriosis, en las que se sitúa alrededor del 30%. Según estos datos, esta reducción de la probabilidad de gestación afectaría incluso a pacientes con endometriosis mínima.

TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD MUJERES CON ENDOMETRIOSIS

El tratamiento médico de la endometriosis tradicionalmente ha incluido terapias que producen una situación de hipoestrogenismo y, por tanto, una teórica atrofia de los implantes endometriales. Los fármacos más utilizados en este sentido han sido anticonceptivos orales, análogos de la GnRH, progestágenos y derivados androgénicos como el danazol (25). Al margen de cuestiones relativas a su eficacia en la mejoría sintomática o efectos secundarios, hasta el momento no existe evidencia significativa de que estos tratamientos médicos mejoren las tasas de fertilidad en mujeres infértiles con endometriosis, pudiendo conllevar incluso un retraso innecesario en las terapias de reproducción asistida. Por tanto, éstos no deben emplearse sólo con esta finalidad, sino en los casos en los que se requiera una mejoría sintomática, como recomiendan recientes metaanálisis y guías de práctica clínica (8).

FIGURA 1

Guía de actuación en presencia de endometrioma ovárico en paciente que debe ser tratada mediante FIV



*AMH: Hormona antimülleriana
**ACO: Anticonceptivo Hormonal Oral

Respecto al tratamiento quirúrgico, algunos estudios han señalado una mejoría en las tasas gestación espontánea tras la extirpación de lesiones tanto superficiales como profundas e independientemente del estadio de la enfermedad (26-28). El mecanismo a través del cual la cirugía aumentaría las tasas de concepción natural no está totalmente determinado, pero podría basarse en modificaciones en el ambiente inflamatorio en el líquido peritoneal y la restauración de la anatomía del aparato genital, aunque esto no ha sido comprobado hasta el momento. En aquellos casos en los que la posibilidad de fecundación espontánea esté disminuida como en los de deterioro de la reserva ovárica, paciente mayor de 38 años, esterilidad de larga evolución o alteraciones del semen o de las trompas, no debería plantearse la intervención quirúrgica con el objetivo de mejorar esta tasa, debiendo valorarse el inicio de una TRA (9).

a. Tratamientos previos a las técnicas de reproducción asistida
a.1. Tratamiento médico

Diversos estudios han mostrado que el tratamiento con análogos de la GnRH previo a la realización de una técnica de reproducción asistida tiene efectos favorables sobre su resultado en mujeres con endometriosis, aumentando las tasas de gestación. Además, se ha observado que este

pretratamiento no empeoraría la respuesta ovárica a su posterior hiperestimulación. La duración óptima de esta terapia no ha sido determinada, aunque los estudios realizados hasta el momento la han empleado durante 3-6 meses (29-30). No obstante, la mayor parte de los estudios publicados en este sentido presentan una calidad metodológica inadecuada, por lo que estos resultados deben valorarse con reservas.

La forma a través de la que el pretratamiento con análogos de la GnRH mejora los resultados de las técnicas de reproducción asistida no ha sido totalmente establecida. Se han propuesto diversos mecanismos mediante los cuales se produciría este efecto: disminución de los niveles de autoanticuerpos asociados a la endometriosis; descenso de los niveles aumentados de interleukina-1 y factor de necrosis tumoral alfa del líquido peritoneal, así como de sus efectos embriotóxicos; y corrección de las alteraciones endometriales que acompañan a la endometriosis, mejorando la receptividad e implantación del embrión (9,30).

En los últimos años diversos estudios han valorado en este mismo sentido el efecto de los antagonistas de la GnRH. En algunos de ellos se han observado menores tasas de fertili-

zación, implantación y gestación tras fecundación in vitro con estos fármacos en relación a las pacientes tratadas con agonistas de la GnRH, aunque en todos los casos sin diferencias estadísticamente significativas, concluyendo que ambos tratamientos podrían presentar resultados similares en pacientes con endometriosis leve o moderada (31).

Se desconoce si la supresión de la función ovárica previa a una TRA con otros fármacos como anticonceptivos orales o danazol podría mostrar efectos similares a los de los análogos de la GnRH.

a.2. Tratamiento quirúrgico

Los estudios que han valorado los efectos de la cirugía de la endometriosis en los resultados de las TRA muestran resultados divergentes.

En aquellos trabajos en los que se ha estudiado los efectos de la extirpación de endometriomas ováricos, los resultados no han mostrado en general un claro beneficio de la cirugía. Algunos trabajos han observado que este tipo de cirugía no proporcionaba una mejoría de los resultados de las TRA respecto a la actitud expectante (32). En otros se ha mostrado un empeoramiento en estos resultados, sobre todo en casos de afectación de ambos ovarios, deterioro previo de la reserva ovárica o cirugía previa por endometriomas (33). En este sentido se han propuesto algunos criterios que indicarían la intervención quirúrgica previa a una TRA en caso de endometriomas ováricos: reserva ovárica conservada, ausencia de cirugía ovárica previa, sintomatología severa, enfermedad unilateral y crecimiento rápido o gran tamaño (más de 4 cm) del endometrioma, especialmente si existen dudas acerca de su naturaleza. En cambio, la alteración de la reserva ovárica, los antecedentes de cirugía sobre el ovario y la presencia de endometriomas bilaterales irían a favor de la abstención quirúrgica (9). En lo relativo al tamaño del endometrioma, algunos autores consideran clara la indicación quirúrgica por encima de 5 cm y la abstención terapéutica en los menores de 3 cm. Entre estos diámetros se debería individualizar el tratamiento en función de la coexistencia de otros factores de esterilidad o sintomatología acompañante (Figura 1).

Son pocos los trabajos que han valorado los resultados en las TRA tras la cirugía en casos de endometriosis profunda. En alguno de ellos se ha observado un beneficio en los resultados tras la escisión laparoscópica de los nódulos infiltrantes (34).

Existen otras situaciones en las que sí que estaría indicada la intervención quirúrgica previa a la realización de una TRA.

Una de ellas sería la presencia uni o bilateral de hidrosálpinx, que pueden llegar a reducir las tasas de gestación mediante TRA hasta en un 50%. En este caso la intervención puede consistir en una salpinguectomía o en técnicas más conservadoras en situaciones de abordaje complicado por síndrome adherencial severo. Entre estas últimas estarían la resección o la oclusión tubárica proximal laparoscópica o incluso la aspiración en el momento de la TRA (9,35). Otra opción en estos casos consiste en el sellado tubárico uni o bilateral mediante la colocación vía histeroscópica de prótesis de titanio (Essure®) o de silicona biocompatible (Adiana®). La decisión de iniciar un tratamiento de reproducción asistida en mujeres infértiles con endometriosis no resulta sencilla si se tiene en cuenta que hasta el momento se han desarrollado pocos estudios que hayan evaluado con fiabilidad su efectividad y que hayan comparado sus distintas opciones. Deben ser valorados factores como la edad de la paciente, evolución de la infertilidad, la historia familiar, los síntomas asociados y el grado de endometriosis (6). Algunos estudios han señalado que las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis sometidas a un programa de fecundación in vitro presentan unas tasas de gestación un 36% menores respecto a aquellas mujeres con una indicación diferente (36).

En mujeres infértiles con estadios I/II de la ASRM (37) de endometriosis, debe valorarse en primer lugar la realización de una laparoscopia con finalidad diagnóstica y de escisión de los implantes visibles. Si el dolor es un síntoma significativo, ésta debería realizarse en la mayoría de los casos. Tras la laparoscopia, en mujeres jóvenes podría optarse por una actitud expectante, mientras que por encima de los 35 años debería adoptarse una actitud más activa dado que al descenso de la fertilidad secundario a la endometriosis se sumaría el propio de la edad avanzada. En estos casos podría intentarse inicialmente la realización de inseminaciones artificiales (6,8).

En mujeres con endometriosis en estadios III/IV (37) sin otros factores de infertilidad concomitantes, la actitud expectante no sería adecuada, debiendo plantearse previamente el tratamiento quirúrgico dado que sería la única situación en la que podría mejorar las tasas de fertilidad. En estos casos la fecundación in vitro (FIV) podría ser la mejor opción de tratamiento de reproducción asistida, aunque sus tasas de éxito son menores que en las pacientes sin endometriosis. No obstante, existen pocos trabajos que hayan evaluado la efectividad de la FIV tras tratamiento quirúrgico respecto a FIV inicial sin cirugía previa en estas pacientes (6,8).

También existe controversia en la conveniencia de extirpar los endometriomas ováricos en casos recidivantes ya que como se ha señalado, aunque varios estudios han observa-

TABLA 1

Resultados de ciclos de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis en función del protocolo de supresión hipofisaria. Datos del Hospital Universitario La Fe

	GnRHa Protocolo largo (n=398)	GnRHant (n=175)	P
Edad	33,8±3,1	34,1±3,1	0,207
IMC	22,8±4,3	23,0±4,1	0,580
Total FSH (UI)	3119±1320	2845±1210	0,023
Nº ovocitos MII	4,1±3,1	3,5±2,8	0,553
Endometrio (mm)	11,9±1,9	11,1±2,2	0,000
Implantación (%)	20	18,5	0,674
Gestación/ciclo (%)	24,4	20,6	0,000
Gestación/transferencia (%)	32,6	26,5	0,014

GnRHa: agonistas de GnRH, GnRHant: antagonistas de GnRH

do que su presencia afecta negativamente el resultado de la FIV, no es menos cierto que múltiples intervenciones pueden comprometer la reserva ovárica.

La donación de ovocitos podría estar indicada como tratamiento alternativo en las pacientes en las que no esté indicada o se produzca el fracaso de la FIV, dado que sus resultados no parecen estar condicionados por la enfermedad (38).

ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS

a. Protocolos de estimulación ovárica

La inducción de la ovulación con clomifeno, el uso de gonadotropinas asociado o no a inseminación intrauterina y las técnicas de FIV o inyección intracitoplasmática (ICSI) han demostrado su eficacia en las pacientes con endometriosis (39).

Cuando el tratamiento médico o quirúrgico de la endometriosis fracasa, la aplicación de técnicas de reproducción asistida ofrece una alta tasa de éxito. En algunos casos incluso, como en las mujeres mayores de 35 años, no sería conveniente demorar la indicación de una técnica de reproducción asistida, por lo que no estaría indicado el tratamiento inicial de la endometriosis, sino que se debería recurrir directamente a la reproducción asistida. En ocasiones puede intentarse la realización de una serie de ciclos de estimulación de la ovulación asociada a inseminación intrauterina, aunque muchos autores recomiendan recurrir directamente a las técnicas de FIV o ICSI (40).

Las principales cuestiones que podrían plantearse en este punto podrían centrarse en si serían inferiores los resultados de la reproducción asistida en las pacientes con endometrio-

sis y en la forma en cómo podría influir la endometriosis sobre la reproducción asistida.

b. Inseminación artificial

Se considera que la presencia de la endometriosis reduce la eficacia de la inseminación artificial, como se deriva de los resultados de estudios de cohortes de pacientes tratadas con inseminación artificial con semen de donante. No obstante, otros estudios aleatorizados y revisiones metaanalíticas concluyen que la inseminación artificial asociada a estimulación farmacológica del desarrollo folicular aumenta la fertilidad de las pacientes con endometriosis mínima y leve, en comparación con la conducta expectante o los coitos programados. La probabilidad acumulada de gestación se incrementa sólo hasta el tercer o cuarto ciclo de inseminación intrauterina por lo que, completado este número es necesario indicar tratamientos alternativos, como la fecundación in vitro.

Aunque no se ha evaluado adecuadamente la eficacia de la inseminación intrauterina en estadios avanzados de la endometriosis, parece más adecuado indicar técnicas de reproducción más efectivas, como la fecundación in vitro en estas pacientes.

c. Fecundación in vitro

Respecto a la FIV en pacientes con endometriosis todavía actualmente persiste la controversia, si bien hay trabajos que indican que las tasas de implantación y gestación en mujeres con endometriosis serían similares a las de mujeres con otras causas de esterilidad (18). En otros estudios, sin embargo, se sugiere un peor resultado en las técnicas de FIV en estas pacientes, debido al efecto deletéreo que pudiese ejercer la endometriosis en la receptividad endometrial y el desarrollo del embrión (17,24).

TABLA 2

Resultados de los ciclos de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis severa y con endometriomas ováricos presentes o no antes de iniciar un tratamiento. Datos del Hospital Universitario La Fe (43)

	Sin endometriomas (n=54)	Con endometriomas (n=46)	p
Edad	31,1±3,5	32,6±3,8	0,264
Días de estímulo	8,7±2,3	8,9± 4,7	0,695
Total FSH (UI)	3066,4±1454,9	2613,1±1296,2	0,180
Nº de folículos > 16mm día hCG	7,6±3,9	7,1±2,9	0,497
Endometrio día hCG (mm)	11,8±1,6	11,9±1,8	0,603
Estradiol día de hCG (pg/ml)	1503,1±833,4	1724±689,8	0,210
Nº de ovocitos obtenidos	8,2±5	8,1±3,7	0,929
Nº de ovocitos MII	4,9±3,7	5,7±3,1	0,454
Tasa de fecundación por FIV (%)	62,7±41,9	74,8±24,8	0,266
Tasa de fecundación por ICSI (%)	82,9±21,7	80,6±22,4	0,157
Nº de embriones transferidos	1,9±0,3	1,9±0,2	0,958
Tasa de implantación (%)	16,9	12,7	0,895
Tasa de gestación (%)	22,2	27,3	0,260

Lo que parece estar unánimemente aceptado es que el tratamiento no debe demorarse en los casos de endometriosis grave y que los protocolos deben individualizarse en función de la edad y de la reserva ovárica de la paciente.

Con respecto al protocolo de supresión hipofisaria en estas pacientes, diferentes estudios comparativos han mostrado resultados similares con el uso de agonistas o antagonistas de GnRH.

Obviamente, la FIV constituye la técnica de elección en presencia de afectación tubárica, adherencias severas o con presencia de grandes endometriomas, así como en casos de factor masculino determinante o tras fracaso de otros tratamientos.

En una amplia serie de pacientes analizadas retrospectivamente (573 ciclos y 434 transferencias) cuyo diagnóstico principal de esterilidad fue endometriosis de grado III/IV tratadas en nuestro centro entre 2005 y 2010 mediante FIV/ICSI (datos no publicados), las tasas de gestación por ciclo iniciado y por transferencia fueron significativamente mayores en aquellos casos en que la supresión hipofisaria se realizó con agonistas de GnRH en comparación con los ciclos en que se utilizó antagonistas en protocolo flexible. En esta serie, la edad de las pacientes, el IMC y el número de ovocitos metafase II recuperados fue similar en ambos grupos (Tabla 1). Las tasas de cancelación por baja respuesta fueron similares en los dos grupos (12,6% en el grupo GnRH_a y 11,9 en el grupo GnRH_{ant}). En función de estos resultados, se apoya

la idea de que los agonistas de GnRH en protocolo largo se asocian a mejores resultados en estas pacientes.

d. Efecto de la endometriosis en los resultados de la estimulación ovárica

Mención aparte merece el enfoque racional que debe hacerse cuando se plantea el tratamiento mediante estimulación ovárica para FIV de pacientes con endometriosis, con el fin de optimizar sus resultados.

Un metanálisis que incluyó a 2909 pacientes con endometriosis procedentes de 22 estudios concluyó que las tasas de gestación fueron significativamente menores en pacientes con endometriosis, aunque la recuperación de ovocitos y las tasas de fecundación no fueron menores que en las pacientes con esterilidad tubárica que constituían el grupo control (36).

Algunos estudios sugieren que la endometriosis disminuiría el número de ovocitos recuperados al afectar a la reserva ovárica, pero que esto no influye sobre la calidad embrionaria ni sobre los resultados durante la gestación (41,42).

Un estudio retrospectivo de una serie de 100 pacientes con endometriosis severa que llevaron a cabo tratamientos de FIV e ICSI en nuestro centro demostró que la presencia de endometriomas ováricos visibles ecográficamente en el momento de iniciar una estimulación ovárica no afectaba significativamente a las características de la estimulación ni a los resultados del tratamiento, aunque las tasas de implantación

y gestación mostraban una tendencia a ser superiores en mujeres a las que previamente se les practicaba una quistectomía laparoscópica (Tabla 2) (43).

Desde hace más de 20 años, múltiples estudios han sugerido que en la endometriosis moderada podría aumentar la tasa de gestación si la FIV se realiza después de un tratamiento farmacológico con análogos durante 3-6 meses previo a la estimulación con gonadotropinas (44-47).

Un metanálisis reciente que combina los resultados de tres estudios prospectivos y randomizados que comparan el pretratamiento durante 3-6 meses con un agonista de GnRH con el no tratamiento en pacientes con endometriosis de distintos grados de severidad, concluye que el tratamiento previo aumenta la oportunidad de embarazo al menos cuatro veces en relación al grupo control. Además, el número de ovocitos recuperados, la dosis de gonadotropinas o la duración de la estimulación fueron similares entre los dos grupos (48).

e. Efecto de la estimulación ovárica sobre la endometriosis

Si consideramos que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente, es lógico pensar que la exposición repetitiva o transitoria a niveles altos de estrógenos, como ocurre durante la estimulación ovárica, podría dar lugar a una progresión o a una recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan demostrado este hecho, siendo sólo casos aislados lo que han sugerido que la estimulación ovárica podría empeorar la endometriosis (8).

f. Recomendaciones y guías de práctica clínica en el manejo de las pacientes estériles con endometriosis

Dada la multitud de estudios existentes en la literatura en relación al tratamiento reproductivo en las pacientes con endometriosis es interesante realizar una síntesis de las recomendaciones basadas en diferentes niveles de evidencia en base a la calidad de los estudios realizados (US Agency for Health Research and Quality) (60).

Recomendaciones de buena práctica clínica (RBPC)

- En la planificación del tratamiento de las pacientes estériles con endometriosis debe considerarse la edad, duración de la esterilidad, historia de dolor pélvico y el estadio, así como la existencia de recidiva de la enfermedad (RBPC) (6).
- Debe ofrecerse a la paciente una información completa y detallada con respecto a los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas con el fin de permitir una elección no sesgada entre las diferentes opciones (RBPC)

(55).

- La cirugía antes de una técnica de reproducción asistida debe recomendarse en presencia de dolor pélvico, coexistencia con hidrosalpinx o en endometriomas de gran tamaño (mayor de 5 cm), en especial si existe duda sobre la benignidad del mismo. Sin embargo, hay que informar a la paciente de la posibilidad de reducción de la reserva funcional ovárica provocada por el acto quirúrgico (RBPC).
- La laparoscopia diagnóstica no está indicada en el protocolo de estudio de pacientes estériles con endometriomas menores de 3 cm y trompas permeables, siempre que no existan dudas en el diagnóstico ni sintomatología que limite la actividad funcional de la paciente (RBPC).
- La cirugía incrementa la posibilidad de embarazo en cualquier estadio de la enfermedad, pero es necesario esperar al menos 12 meses tras la misma para maximizar el efecto de gestación espontánea. Por tanto, debe considerarse previo a la cirugía tanto la edad de la paciente como la reserva ovárica, así como la disponibilidad de tiempo y posibilidad de gestar espontáneamente (estado tubárico y espermiograma) (RBPC) (50).

Recomendación Grado A (60)

- El tratamiento quirúrgico en las pacientes con endometriosis en estadios iniciales (I y II de la AFSr), mediante la ablación o extirpación de los implantes endometriósicos y liberación de adherencias aumenta de forma significativa las tasas de embarazo en comparación con la laparoscopia diagnóstica. Es necesario tratar a 8 pacientes para obtener un embarazo espontáneo adicional (Nivel de evidencia Ia) (8).
- Existe una mejoría de las tasas de embarazo en las pacientes con endometriosis en estadios avanzados (III y IV), aunque la evidencia es de menor calidad (Nivel IIa) (53)
- La inseminación artificial asociada a estimulación farmacológica del desarrollo folicular aumenta la fertilidad de las pacientes con endometriosis mínima y leve, en comparación con la conducta expectante o los coitos programados (Nivel Ia)
- La utilización de análogos de la GnRH o de una combinación de danazol y medroxiprogesterona durante 6 meses tras la cirugía no produce una mejoría de las tasas de embarazo espontáneas o por tratamiento y están asociados a una alta tasa de efectos secundarios y costes ele-

vados (Nivel Ia) (55). Sin embargo pueden considerarse en las pacientes no estériles, pues reducen la recurrencia e intensidad del dolor (Nivel Ib) (49).

- Las pacientes con endometriosis tienen unos resultados de la FIV significativamente peores que las pacientes con factor tubárico, reduciéndose tasas de gestación mediante TRA a casi la mitad. Esta reducción es proporcional al estadio de la enfermedad (Nivel Ia) (36).
- La quistectomía laparoscópica en endometriomas mayores de 4 cm ofrece resultados superiores al drenaje y coagulación de la cápsula en términos de recurrencia y resultado gestacional (Nivel Ib) (54).
- El tratamiento con análogos de la GnRH de 3 a 6 meses previo a la FIV puede incrementar hasta cuatro veces la probabilidad de embarazo en caso de endometriosis moderadas y severas (Nivel Ib) (58).
- Si no se consigue gestación en los 12 meses siguientes a la cirugía la realización de un tratamiento mediante FIV-TE es más coste efectivo que la inseminación intrauterina (Nivel Ib) (51).

Recomendación Grado B (60)

- En pacientes menores de 35 años con esterilidad y endometriosis en estadio I-II se puede optar por manejo expectante o inseminación intrauterina después de la laparoscopia si no existen otros factores asociados de esterilidad. En pacientes mayores de 35 años con endometriosis en estadios iniciales debe tratarse directamente mediante inseminación o fecundación in vitro con transferencia embrionaria (Nivel IIB) (6).
- Las mujeres con endometriosis en estadios III-IV y edad avanzada debe optarse directamente por una fecundación in vitro con transferencia embrionaria (Nivel IIB) (6).
- La utilización de análogos de la GnRH o de contraceptivos orales durante tres meses antes de la utilización de técnicas de reproducción asistida parece ser igualmente eficaz en corregir las alteraciones endometriales presentes en las pacientes con endometriosis y optimizar la técnica de reproducción asistida (Nivel IIA) (52).
- Existe controversia sobre la influencia de los endometriomas en el resultado de la fecundación in vitro. Estudios de baja calidad parecen indicar un efecto muy limitado de la presencia del endometrioma en los resultados

de la FIV (Nivel IIB) (58).

- La estimulación ovárica controlada no parece incrementar la probabilidad de recurrencia de la endometriosis en pacientes con esterilidad tratadas mediante técnicas de reproducción asistida (Nivel IIA) (8,58).

BIBLIOGRAFÍA

1. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362:2389-98.
2. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L (2009) The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update* 15:177-188.
3. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the 4. Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.43.
4. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update.* 2006;12:179-89.
5. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2011;26:3-13.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2006; 86(5 Suppl 1):S156-60.
7. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1-10.
8. Dechaud H, Dechanet C, Brunet C, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Endometriosis and in vitro fertilization: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:717-21.
9. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* 2010;376:38.
10. Aeby TC, Huang T, Nakayama RT. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1779-83.
11. Pillai S, Rust PF, Howard L. Effects of antibodies to transferring and alpha 2-HS glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertility associated with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39:235-42.
12. Sueldo CE, Kelly E, Montoro L, Subias E, Baccaro M, Swanson JA, et al. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med.* 1990;35:868-72.
13. Barbonetti A, Vassallo MR, Antonangelo C, Nuccetelli V, D'Angeli A, Pelliccione F, et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:387-91.
14. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6:67-74.
15. Wunder DM, Mueller MD, Birkhauser MH, Bersinger NA. Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometrio-

sis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:336-42.

16. **Pellicer A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohí J, Simon C.** The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:109-19.
17. **Suginami H, Yano K.** An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril*. 1988;50:648-53.
18. **Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D.** Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril*. 2007;88:1568-72.
19. **Gilbert-Estellés J, Estellés A, Gilbert J, Castelló R, España F, Falcó C, et al.** Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Hum Reprod*. 2003;18:1516-22.
20. **Ramón L, Gilbert-Estellés J, Castelló R, Gilbert J, España F, Romeu A, et al.** mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Hum Reprod*. 2005;20:272-8.
21. **Gilbert-Estellés J, Ramon LA, España F, Gilbert J, Castello R, Estellés A.** Expression of the fibrinolytic components in endometriosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35:136-140
22. **Gilbert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilbert J, Vila V, Réganon E, et al.** Expression of angiogenic factors in endometriosis: its relation to fibrinolytic and metalloproteinase (MMP) systems. *Hum Reprod*. 2007;22:2120-7.
23. **Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Leung KY, Ragni N, et al.** Proteomic analysis of peritoneal fluid in women with endometriosis. *J Proteome Res*. 2007;6:3402-11.
24. **Brosens JJ, Hodgetts A, Feroze-Zaidi F, Sherwin RA, Fusi L, Salker MS, et al.** Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2010;16:273-85.
25. **Osuga Y.** Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Clin Obstet Invest*. 2008;66(Suppl 1):3-9.
26. **Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C.** Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD001398.
27. **Marcoux S, Haheux R, Bérubé S.** Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337:217-22.
28. **Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crocignani PG.** Endometriosis. Current therapies and new pharmacological developments. *Drugs*. 2009;69:649-75.
29. **Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB.** Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:699-704.
30. **Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN.** Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:284-8.
31. **Pabuccu R, Onalan G, Kaya C.** GnRH agonists and antagonists protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2007;88:832-9.
32. **García-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al.** Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*. 2004;81:194-97.
33. **Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Curgan T.** Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:639-43.
34. **Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC.** Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:174-80.
35. **Surrey ES, Schoolcraft WB.** Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization-embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril*. 2001;75:612-17.
36. **Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C.** Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77:1148-55.
37. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:817-21.
38. **Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J.** Impact of stage III/IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril*. 2000;74:31-4.
39. **Cahill DJ.** What is the optimal management of infertility and minor endometriosis? *Hum Reprod*. 2002;17:1135-40.
40. **Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA.** Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Women Health Rep*. 2003;3:389-94.
41. **Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A.** The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rate. *Fertil Steril*. 1995;63:555-62.
42. **Loo TC, Lin MY.** Endometrioma undergoing laparoscopic ovarian cystectomy: its influence on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22:329-33.
43. **Fortuño S, Monzó A, Díaz C, Rubio JM, Fernández PJ, Romeu A.** Efectos del tratamiento quirúrgico de la endometriosis ovárica sobre los resultados reproductivos en pacientes que realizan tratamientos de fecundación in vitro. *Rev Iberoam Fert*. 2006;23:355-62.
44. **Oehninger S, Brzyski RG, Muasher SJ, Acosta AA, Jones GS.** In vitro fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis: impact of a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Hum Reprod*. 1989;4:536-40.
45. **Remorgida V, Anserini P, Croce S, Costa M, Ferraiolo A, Capitanio GL.** Comparison of different ovarian stimulation protocols

-
- for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1990;5:418-20.
46. **Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J.** The impact of long-term gonadotropin releasing hormone treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 1992;57:597-600.
 47. **Marcus SF, Edwards RG.** High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:812-7.
 48. **Salam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A.** Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(25):CD004635.
 49. **Farquhar CM.** Endometriosis Extracts from "Clinical Evidence". *BMJ* 2000;320:1449-51.
 50. **Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG.** Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69: 649-75.
 51. **Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al.** A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2009. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.04.022.
 52. **Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS.** Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:1234-9.
 53. **Pritts EA, Taylor RN.** An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:653-67.
 54. **Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG.** Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254-69.
 55. **Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al.** ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
 56. ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis (last updated on 30 June 2007). <http://guidelines.endometriosis.org/>
 57. **Lomotan EA, Michel G, Lin Z, Shiffman RN.** How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community. *Qual Saf Health Care*. 2010;19:509-13.
 58. **Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, and Arici A.** Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635.
 59. **D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA and Meuleman C.** Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-254.
 60. **Harbour R.** A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323 :334-8.
-