

Endometriosis e infertilidad

Gustavo Adolfo Restrepo Cano*

RESUMEN

Objetivo: revisar la literatura sobre endometriosis en cuanto se relaciona con la infertilidad.

Metodología: búsqueda en *PubMed/Medline, Hinari y Cochrane* con los términos *Infertilidad, Endometriosis, Endometrioma, Laparoscopia y Cistectomía*. Se seleccionaron investigaciones originales, artículos de revisión y meta-análisis, en inglés, francés y español, publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2010. Se eligieron los que evaluaban la fisiopatología, etiología, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis en relación con la infertilidad.

Resultados: la endometriosis es responsable hasta del 15% de los casos de infertilidad femenina. Los mecanismos comprobados son: obstrucción tubárica, adherencias y endometriomas. La sobreproducción de prostaglandinas y citocinas podría afectar la función del ovario, las trompas y el endometrio. En los estadios I y II es superior el tratamiento quirúrgico frente al farmacológico; este último comprende tres ciclos de clomifeno más inseminación intrauterina (IIU); de no lograrse el embarazo, se debe proceder a administrar gonadotropinas más IIU y por último a la fertilización *in vitro* (FIV).

Conclusiones: la endometriosis afecta la fertilidad por mecanismos comprobados pero puede haber otros aún no bien esclarecidos. Se deben tener en cuenta los avances recientes para ofrecer el mejor tratamiento posible.

PALABRAS CLAVE

Cistectomía; Endometrioma; Endometriosis; Fertilización In Vitro; Infertilidad; Laparoscopia

SUMMARY

Endometriosis and infertility

Objective: To review the literature on endometriosis in its relationship with infertility.

Methodology: A search was carried out in *PubMed/Medline, Hinari and Cochrane*, with the terms *Infertility, Endometriosis, Endometrioma, Laparoscopy, In vitro fertilization and Cistectomy*. Articles in English, French and Spanish published between January 2000 and

* Médico ginecoobstetra, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central Bogotá
Correspondencia: Gustavo Adolfo Restrepo Cano; medicgus9@hotmail.com

Recibido: noviembre 03 de 2010

Aceptado: enero 25 de 2011

September 2010 including original research, review articles, and meta-analysis, were selected. Those dealing with physiopathology, etiology, clinical diagnosis and treatment of endometriosis in its relationship with infertility were chosen.

Results: Endometriosis is responsible for up to 15% of female infertility cases. Proven mechanisms are tubal blockage, adhesions and endometriomas. Overproduction of prostaglandins and cytokines could affect the ovarian, tubal, and endometrial functions. In stages I and II surgical treatment is better than the pharmacological one. The latter consists of three cycles of clomiphene citrate plus intrauterine insemination.

If pregnancy is not achieved, gonadotropin injections plus intrauterine insemination should be used. If this also fails, *in vitro* fertilization (IVF) may be used.

Conclusion: Endometriosis affects fertility by proven mechanisms but some others not yet elucidated may be acting as well. Recent advances should be taken into account in order to offer patients the best possible treatment.

KEY WORDS

Cystectomy; Endometriosis; Endometrioma; Infertility; In Vitro Fertilization; Laparoscopy

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma por fuera de la cavidad endometrial y de la musculatura uterina. Estos implantes ectópicos de endometrio suelen estar en la pelvis, pero pueden ocurrir casi en cualquier parte del cuerpo. La endometriosis puede estar asociada con muchos síntomas molestos y debilitantes, tales como dolor pélvico, dismenorrea grave y dispareunia, o ser asintomática; esta última forma se descubre por laparoscopia o cirugía exploratoria (1).

La primera mención del término *endometriosis* la hizo en 1885 el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen. La primera descripción patológica se le debe al anatomopatólogo Karl Freiherr von

Rokitansky. Y en 1921, John Albertson Sampson (1873-1943), médico norteamericano, comenzó una serie de publicaciones sobre la enfermedad.

METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda en PubMed, Hinari y Cochrane con los términos *Infertilidad, Endometriosis, Endometrioma, Laparoscopia y Cistectomía*. Se seleccionaron investigaciones originales, artículos de revisión y meta-análisis, en inglés, francés y español, publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2010. Se eligieron los que evaluaban la fisiopatología, etiología, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis en relación con la infertilidad.

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la endometriosis es responsable hasta del 15% de los casos de infertilidad femenina, se encuentra aproximadamente en el 12% a 32% de las mujeres en edad reproductiva a las que se les hace laparoscopia para determinar la causa del dolor pélvico, en el 50% de las mujeres sometidas a laparoscopia por infertilidad y en el 50% de las adolescentes llevadas a este procedimiento para la evaluación de dolor pélvico crónico o dismenorrea (2). Como resultado del uso de la laparoscopia, se ha planteado que la endometriosis se produce principalmente entre los 25 y 35 años (3). Es infrecuente en mujeres premenárrquicas y en las posmenopáusicas que no están tomando hormonas (4).

PATOGENIA

Chan y colaboradores en 2004 aportaron la primera evidencia de que existen células madre endometriales (CME) y células progenitoras endoteliales (CPE), mediante clonación de células epiteliales y estromales del endometrio humano. Se identificó el marcador ABCG2 como específico de las CME; se lo encuentra tanto en la capa basal como en la funcional del endometrio, lo cual sugiere que ambas capas pueden tener el potencial de dar lugar a tejido endometrial y, además, generar su propia vasculatura. Un modelo hipotético propone que CME se desprenden durante

la menstruación, se implantan retrógradamente sobre la superficie de sitios ectópicos como el peritoneo y generan, gracias a las CPE, implantes endometriósicos autosuficientes. De la misma forma, las CPE y CME se pueden liberar a la circulación periférica y al sistema linfático explicando así la presencia exótica de endometriosis en sitios remotos (5).

Se han encontrado delecciones de 10 kb del gen *KLRC2* en el cromosoma 12 de células de endometriomas, al compararlas con células de endometrio normal (este gen es miembro de la familia de receptores de las células NK y está implicado en el proceso de presentación de antígenos). Esto apoya la hipótesis de que los endometriomas se pueden derivar de metaplasia de tejido endometriósico transportado retrógradamente (6). Al comparar células endometriósicas con células endometriales normales se encontró que los niveles del mRNA y de la proteína del receptor 2 del estrógeno (ESR-2, por la sigla en inglés de *estrogen receptor-2*) eran más altos y los del receptor 1 (ESR-1) de estrógeno, del receptor total de la progesterona (PGR) y del receptor B de la progesterona (PGR-B) eran más bajos. Esto debido a que la secuencia bisulfito de la región del promotor CpG (-197/+359) del gen *ESR-2* demuestra una metilación más alta en células endometriales primarias que en células endometriósicas (7). Se ha encontrado aumento en el mRNA que traduce la proteína del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) y de la matriz de metaloproteínasa-3 (MMP-3) en tejido endometrial de mujeres con endometriosis, lo cual puede facilitar el acceso del tejido endometrial al peritoneo y a la superficie ovárica, así como la invasión de la matriz extracelular, lo que lleva a la formación de lesiones endometriósicas (8). La osteoprotegerina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis inhibe la función del factor de necrosis tumoral relacionado con la apoptosis; de esta manera pudiera favorecer la ausencia de acción citotóxica de las células NK sobre el endometrio autólogo.

Probablemente los factores genéticos influyen en la susceptibilidad a presentar la endometriosis (9). Si una mujer la sufre, una parienta en primer grado tiene un 7% de probabilidad de desarrollarla en comparación con el 1% de personas sin relación de parentesco; también se ha observado la concordancia en gemelas (10). Investigaciones posteriores han

relacionado la presencia del alelo HLA-B7 con la susceptibilidad a padecer endometriosis; dicho alelo es responsable de inhibir la actividad citotóxica de los linfocitos T asesinos naturales (NK) lo que sugiere que el crecimiento del tejido ectópico endometrial se encuentra bajo control genético. La inmunidad celular deficiente puede resultar en una incapacidad para reconocer la presencia de tejido endometrial en lugares anormales, disminuyendo su acción citotóxica sobre el endometrio autólogo (11). Existe una mayor concentración de leucocitos y macrófagos en la cavidad peritoneal y en el endometrio ectópico (12) en comparación con mujeres sin endometriosis. Estas células secretan citocinas (interleucinas 1, 6 y 8; factor de necrosis tumoral [FNT]) y factores de crecimiento en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis. Una hipótesis plantea que la secreción de citocinas por las células inflamatorias en la cavidad peritoneal conduce a la proliferación de los implantes, reforzada además por la contracción de capilares (probablemente por el factor de crecimiento vascular endotelial) y la quimiotaxis de los leucocitos a estos focos de inflamación peritoneal (13). El estrés oxidativo puede ser otro componente de la reacción inflamatoria. El sistema inmune puede desempeñar un papel determinante del alcance y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (14). Estas mujeres tienen tasas más altas de enfermedades inflamatorias autoinmunes: hipotiroidismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, alergias y asma (15).

La teoría de las células madre endometriales (CME) se suma a las teorías clásicas para explicar la patogénesis de la endometriosis: teoría de la implantación o trasplante de la enfermedad endometriósica, de la extensión directa (Cullen), de las metástasis linfáticas y vasculares (Halban), de la metaplasia celómica y de los restos embrionarios (16).

Los sitios más comunes de la endometriosis, en orden decreciente de frecuencia, son los siguientes: ovarios, fondos de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero-sacos, útero, trompas de Falopio, colon sigmoide, apéndice y ligamentos redondos (17). Con menor frecuencia se encuentra la endometriosis en otros sitios: vagina, cuello uterino, tabique recto-vaginal, ciego, íleon, canales inguinales, cicatrices abdominales o perineales, vejiga, uréteres y ombligo (18). Raramente se ha informado la endometriosis en

la mama, páncreas, hígado, vesícula biliar, riñones, uretra, extremidades, vértebras, otros huesos, nervios periféricos, pulmón, diafragma y sistema nervioso central (19). El aspecto y el tamaño de los implantes son muy variables: desde parches blanquecinos opacos o de coloración amarillo-marrón o ampollas transparentes o de color rojizo o rojo-azul hasta la simple rugosidad de la superficie peritoneal.

La endometriosis del ovario (52% de los casos) puede presentarse como implantes superficiales o como masas pélvicas compuestas quísticas y sólidas (endometriomas) que contienen sangre, líquidos y desechos menstruales. En la cápsula del quiste puede haber alteraciones epiteliales como hiperplasia compleja o atipias cuya importancia clínica no se ha definido (20). Los endometriomas (quistes de Sampson) son muy activos. Su contenido típicamente es negro con aspecto de chocolate o petróleo espeso y se asemeja a un hematometra porque histológicamente muestra el endometrio típico de la cavidad uterina, con los mismos cambios vasculares de necrosis y sangrado al momento de la menstruación.

Se ha encontrado una asociación fuerte entre dispareunia y lesiones del fondo de saco posterior, así como una correlación entre el estadio de la endometriosis y la intensidad de la dismenorrea.

CLASIFICACIÓN

Se han desarrollado varios sistemas para la estadificación de la endometriosis, basados en la localización anatómica y la gravedad. El sistema más utilizado lo presentó la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en 1979 y lo revisó en 1996. Este sistema asigna puntos con base en el tamaño, la profundidad y ubicación de los implantes de endometriosis y las adherencias asociadas. Se enfocó en las mujeres con infertilidad con el fin de ayudar a predecir el éxito en el logro del embarazo después de tratar la endometriosis (21). Es útil porque proporciona un enfoque estándar para la presentación de fallas en la fertilidad, pero no se correlaciona bien con los síntomas del paciente. Parece existir una correlación negativa entre la endometriosis y la fertilidad, especialmente en los estadios avanzados (22). Usualmente la endometriosis se clasifica como

mínima, leve, moderada o grave. La enfermedad *mínima* se caracteriza por implantes aislados sin adherencias. La forma *leve* consiste en implantes superficiales menores de cinco cm en total, repartidos en el peritoneo y los ovarios, sin adherencias de importancia. En la enfermedad *moderada* hay múltiples implantes, tanto superficiales como profundos, al igual que adherencias peritubáricas y periováricas. La enfermedad *grave* se caracteriza por múltiples implantes superficiales y profundos, con afectación de los ovarios, adherencias firmes y densas, así como endometriomas.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la endometriosis se agrupan en tres categorías generales: dolor pélvico, infertilidad y masa pélvica. El dolor es el síntoma más común: aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes sintomáticas experimentan dolor pélvico o dismenorrea; el dolor pélvico puede ser crónico pero a menudo es más intenso durante la menstruación o la ovulación. La gama de otros síntomas incluye dispareunia, subfertilidad y síntomas vesicales. Por otra parte, muchas mujeres con endometriosis son completamente asintomáticas (23).

Las decisiones de tratamiento se deben individualizar teniendo en cuenta la intensidad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, si existe deseo de embarazo, la edad, los efectos secundarios de la medicación, las tasas de complicaciones quirúrgicas y los costos (24).

ENDOMETRIOSIS COMO CAUSA DE INFERTILIDAD

La endometriosis es responsable del 10% de los casos de infertilidad. Los trastornos de la ovulación, la obstrucción de las trompas y las anomalías del semen (las más importantes de ellas: azoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia y astenozoospermia) dan cuenta de aproximadamente el 75%; en el 15% restante la causa, hasta ahora, es desconocida (25). La endometriosis leve o moderada está relacionada con subfertilidad con tasas de embarazo del 17,7% a nueve meses. La endometriosis es un factor neto de subfertilidad, aún más claro en

los estadios III y IV. En series de casos se ha informado una tasa de fecundidad de un 3% después de 12 meses en casos de endometriosis en estadio IV (26).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de alteración de la fertilidad en la endometriosis puede implicar distorsión anatómica de la pelvis, adherencias, endometriomas o producción de sustancias (prostaglandinas, citocinas, factores de crecimiento) *hostiles* a la función ovárica normal, la ovulación, la fertilización y la implantación. Los mecanismos realmente válidos son la obstrucción tubárica, las adherencias pélvicas y los endometriomas ováricos que distorsionan las relaciones anatómicas y limitan el acceso de los ovocitos y los espermatozoides y alteran la movilidad de las fimbrias principalmente en los estadios III y IV (27). Fenómenos como anovulación, disfunción endocrina, síndrome de folículo luteinizado no roto, fase lútea inadecuada, disfunción autoinmune, alteración de la calidad del óvulo y afectación del espermatozoides son mecanismos teóricos, aún no comprobados, para explicar la infertilidad en la endometriosis en estadios I y II (28). Sin embargo, los dos mecanismos más probables para explicar la infertilidad en estos estadios son la foliculogénesis deteriorada con la maduración del ovocito afectada en la fase folicular tardía y el efecto antiespermático.

La endometriosis en estadio I o II puede ser el único hallazgo anormal detectado durante la evaluación de la infertilidad, pero no hay evidencia de alta calidad para demostrar que en su etapa temprana sea la causa de la infertilidad en estas pacientes. Se propone como hipótesis que la endometriosis mínima o leve está asociada con la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas y quimiocinas lo que lleva a un proceso inflamatorio peritoneal que afecta al ovario, la función de las trompas y el endometrio y procesos como la foliculogénesis, la fertilización o la implantación (29). Además, un trayecto mulleriano con un ambiente defectuoso podría afectar el funcionamiento normal del endometrio perjudicando la implantación (30). También puede estar implicada la resistencia a la progesterona por reducción, en el endometrio, de la concentración de receptores de sus coactivadores (por ejemplo: HIC-5) (31).

Hay buena evidencia de que la endometriosis moderada o grave causa infertilidad. En un estudio de monos con endometriosis inducida experimentalmente, la tasa de embarazo fue alrededor del 40% en los controles normales, el 12% en los animales con endometriosis avanzada y nula en los que tenían adherencias a los ovarios (32). Las adherencias pélvicas graves en la endometriosis avanzada pueden contribuir de varias maneras a la reducción de la fertilidad: 1) influyendo negativamente la liberación de los ovocitos, 2) bloqueando la entrada de los espermatozoides en las trompas, 3) inhibiendo la función de las fimbrias tubáricas de recolectar los óvulos; otros mecanismos podrían ser: foliculogénesis anormal, potencial reducido de fertilización de los ovocitos y aumento de la apoptosis en las células de la granulosa (33).

La reducción de las tasas de embarazo en las mujeres con endometriosis avanzada también puede ser debida al agotamiento prematuro del *pool* de folículos ováricos (34). En el trabajo inicial del equipo de Bristol se concluyó que existían menos ovocitos maduros en las pacientes con endometriosis llevadas a fertilización *in vitro* sin estimulación (35).

Modificaciones menores de la retroalimentación sobre las gonadotropinas podrían ser otra causa de infertilidad en estas pacientes. Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados por algunos autores (36).

El impacto negativo sobre la implantación continúa siendo materia de debate porque no se ha comprobado en pacientes con endometriosis el aumento de abortos espontáneos y de comorbilidades obstétricas asociadas (37).

BÚSQUEDA DE ENDOMETRIOSIS EN LA INFERTILIDAD

Varios estudios sobre infertilidad inexplicada en pacientes sin argumentos clínicos para diagnosticar endometriosis y a quienes se les hizo laparoscopia refuerzan el concepto de la inutilidad de este procedimiento como herramienta de primera línea para la detección de endometriosis (38). Parece necesaria la búsqueda de endometriosis en pacientes infértiles pero el uso de la laparoscopia como procedimiento de primera línea está indicado en circunstancias específicas: cuando el diagnóstico de endometriosis es obvio (endometriomas detectados

en el ultrasonido, nódulo rectovaginal) y cuando hay argumentos clínicos o paraclínicos: dismenorrea, dispareunia, tacto vaginal anormal, antígeno carcinoembrionario 125 superior a 25 UI y sospecha de adherencias en el ultrasonido.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA INFERTILIDAD POR ENDOMETRIOSIS

En la figura 1 se propone un algoritmo para el tratamiento de la infertilidad por endometriosis. En un principio, es importante identificar y tratar todas las causas reversibles de infertilidad en la pareja. Los ensayos clínicos aleatorios concluyen que fármacos como el danazol o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, por la sigla en inglés de *gonadotropin releasing hormone*) para la supresión de la endometriosis no mejoran la fertilidad o las tasas de embarazo (39,40). En quienes se hayan descartado otras causas de infertilidad, el tratamiento no difiere de los casos en que se considera que la causa es inexplicable: tres o cuatro ciclos de citrato de clomifeno e inseminación intrauterina; este esquema terapéutico se aplica también para la endometriosis en los estadios I y II (41). Los ensayos aleatorios muestran que la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina se deben usar juntas y que esta terapia combinada mejora la tasa de fecundidad en mujeres con endometriosis en fase temprana (42). Si el embarazo no se produce después de clomifeno e inseminación intrauterina (IIU), se plantean tres escenarios; a) proceder a la laparoscopia para tratar de hacer un diagnóstico definitivo de endometriosis e iniciar un tratamiento quirúrgico; b) proceder a las inyecciones de gonadotropina más IIU; c) hacer fertilización *in vitro* (FIV). Influyen en esta decisión la edad de la mujer y otros factores observados durante la evaluación de la infertilidad (ejemplo: el factor masculino). Para las mujeres menores de 35 años, un enfoque razonable es la laparoscopia con resección de la endometriosis, seguida por un período prolongado de intento de concepción (hasta de doce meses) antes de recurrir a la inducción de la ovulación más IIU (42). Para las mujeres mayores de 35 años, se pueden hacer inducción de la ovulación e IIU inmediatamente después de la cirugía. La premura en hacer esta intervención es para garantizar que en

caso de ser necesaria la FIV, el tratamiento se inicie antes de que disminuya el *pool* de folículos ováricos.

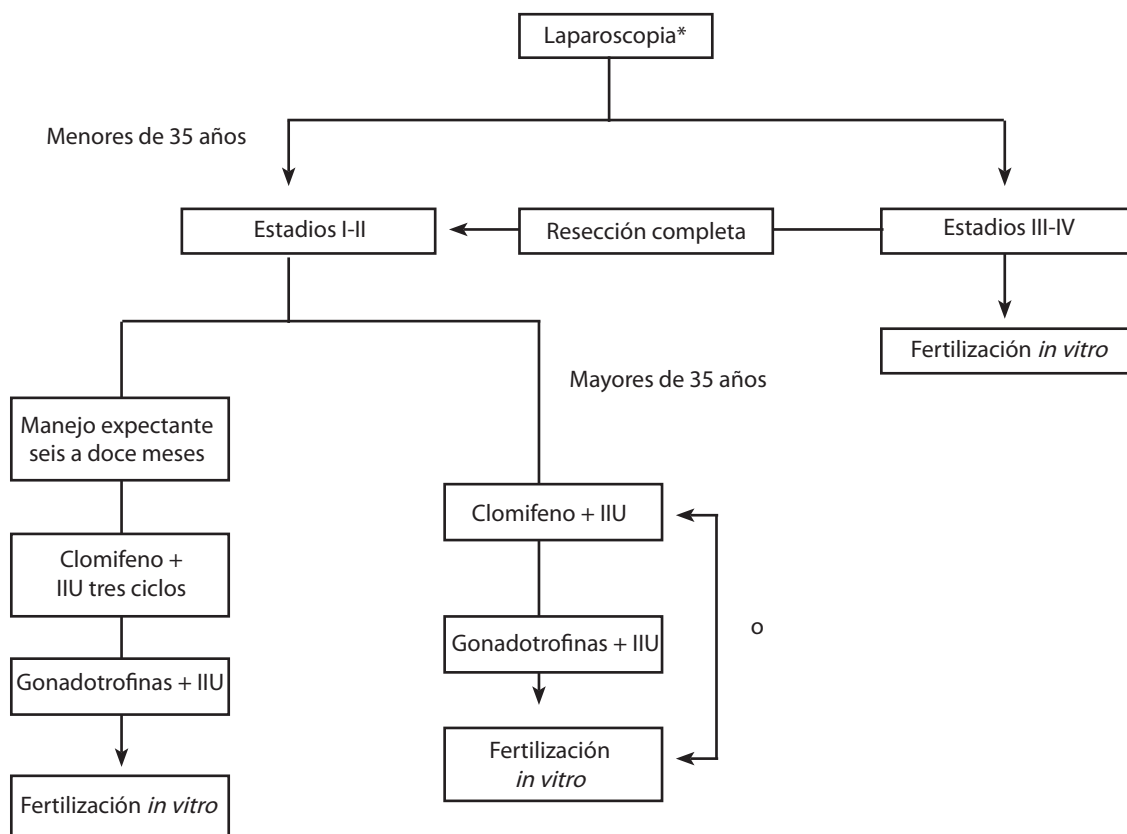
El metanálisis de Adamson (39) demostró la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento médico en todos los tipos de endometriosis. Este metanálisis de 1994 ha aportado por más de una década conclusiones válidas en este sentido.

En lo que respecta a la endometriosis mínima y leve, el estudio de Jacobson demuestra la superioridad de la cirugía (42). Guzick, en otro estudio multicéntrico, logró el 33% de embarazos pero, al parecer, el beneficio atribuible a la cirugía fue solo el 13% (30,7% de pacientes embarazadas en el grupo tratado frente al 17,7% de embarazos en el grupo no tratado) (43). Para la enfermedad moderada a grave (III-IV), no se cuenta con estudios aleatorizados controlados que permitan una conclusión adecuada (44). Sin embargo, en la serie de Adamson se informó el 35% de embarazos después de la cirugía y el 3% sin ella, y Guzick, utilizando la clasificación de endometriosis de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, encontró tasas de embarazo del 33,3% y 29,5% en las etapas III y IV respectivamente (43). Sin embargo, hay muchos informes con tasas de éxito que van desde el 20% al 80%. La mayoría de estos no distinguen entre endometriosis profunda y superficial lo cual hace imposible obtener conclusiones.

La cirugía consiste en la resección de los endometriomas ováricos y los implantes peritoneales, así como la resección de las adherencias en la pelvis para restaurar la anatomía y la función. Incluso si la FIV es la última instancia, la escisión de la endometriosis profunda infiltrante en la laparoscopia puede mejorar las tasas de embarazo con la FIV (45).

Clomifeno más IIU

La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan el uso de clomifeno más IIU se han centrado en las mujeres con endometriosis en etapa temprana (46). Los beneficios de estos tratamientos probablemente también se extienden a las mujeres con enfermedad avanzada si las trompas son permeables y las adherencias se han resecado quirúrgicamente. Al parecer las tasas de embarazo por ciclo disminuyen significativamente después de tres o cuatro ciclos de clomifeno más IIU. Por lo tanto, después de estos se



* Laparoscopia si existe argumento clínico o ecográfico en favor de la endometriosis IIIU; Inseminación intrauterina

Figura 1. Tratamiento de la infertilidad por endometriosis

debe pasar a las inyecciones de gonadotropina más IUI (47,48). El principal inconveniente de este enfoque es el aumento de la tasa de gestaciones múltiples, con un 20% de gemelos. La tasa de embarazo por ciclo disminuye significativamente después de tres o cuatro ciclos de gonadotropina. Por lo tanto, después de estos se debe hablar con la pareja acerca de las ventajas de proceder a la fertilización *in vitro*.

Los resultados con la FIV son tan buenos en las mujeres con endometriosis leve a moderada como en las que sufren enfermedad tubárica de otro origen. En el pasado, los resultados con endometriosis grave habían sido malos, pero la experiencia más reciente indica buenas tasas de embarazo (quizás como reflejo de los avances técnicos). La mayoría de los

autores comunican una tasa de embarazos similar a la del grupo control (pacientes con factor tubárico o infértiles de causa desconocida) independientemente del grado de la endometriosis aunque otros señalan un menor índice de gestaciones especialmente en los estadios III y IV de la enfermedad. En las pacientes que han tenido múltiples tratamientos quirúrgicos para resección de endometriosis ovárica, la reserva ovárica se puede ver afectada por la escisión repetida de tejido ovárico sano, lo que las pone en riesgo de ser clasificadas como bajas respondedoras a los protocolos de estimulación ovárica controlada (49).

La FIV es el procedimiento con la tasa más alta de embarazo por ciclo para el tratamiento de la infertilidad en general. Las series observacionales han

informado que los procedimientos de FIV en mujeres con endometriosis muestran tasas de embarazo de aproximadamente 30% (50). No se ha encontrado que la FIV sea menos eficaz en mujeres con endometriosis que en otras sin ella (51).

Existen factores que influyen en el resultado de la cirugía de la endometriosis: la edad, la duración de la infertilidad, la calidad de la reserva ovárica, las enfermedades uterinas asociadas, el factor masculino, el tipo de adherencias y la gravedad de la afectación tubárica (52).

Tratamiento de segunda línea después del fracaso de la cirugía

Se ha demostrado la futilidad del tratamiento postoperatorio con progestágenos, danazol o los agonistas de la GnRH dado que, además de ser más costosos, se retrasa la obtención del embarazo y se presentan con frecuencia efectos secundarios (39).

En los casos de endometriosis tratados por laparoscopia, la probabilidad de embarazo se calcula en el rango de 30% a 35% en ausencia de cualquier otro tratamiento; el 80% de estos se producen en el primer año y el 60% en los primeros seis meses (45). Solo hay dos publicaciones en la literatura sobre estudios de la reintervención comparada con la FIV y concluyeron la superioridad de esta última, aunque la tasa de éxito después de una nueva operación no es despreciable (20%) (53). Fedele comparó los resultados en la fertilidad después de la primera o la segunda intervención; encontró después de la primera cirugía una tasa de embarazo natural del 23,8% en comparación con solo el 12,5% después de la reintervención; las tasas de embarazo con la FIV fueron del 22,2% después de la cirugía inicial y 23% después de la reintervención (54).

Después de la primera cirugía satisfactoria en una paciente sin ningún otro factor para tratar se recomienda un período de espera de seis a 12 meses en función de la edad de la paciente. Este plazo podrá reducirse en las mujeres con otro factor de infertilidad (trastornos de la ovulación, incompatibilidad moco-semén, subfertilidad masculina) dado que la probabilidad de embarazo natural después de la cirugía es baja. El uso de gonadotropina menopáusica humana/hormona folículo estimulante (HMG/FSH) o de clomifeno + HMG/FSH es una opción efectiva

aunque menos que cuando se asocia con la IUU. En todos los casos en que existen factores de mal pronóstico (edad, adherencias), se acepta el uso directo de la FIV.

Se han observado tasas reducidas de ovulación en los ovarios con endometriomas adyacentes ipsilaterales comparadas con las de los ovarios contralaterales sin dichas lesiones (22% frente a 50%) (55). Continúa siendo polémico si la resección de un endometrioma asintomático mejora la fertilidad. Una preocupación importante es que la resección de los endometriomas resulta en la pérdida de pequeños folículos adyacentes a la pared del quiste; esto lleva a reducir los ovocitos, lo que puede afectar la fertilidad (56). Esta posibilidad ha sido apoyada por varios estudios que compararon el ovario operado con el contralateral durante la hiperestimulación de la FIV y se observó que el ovario operado produjo menos folículos dominantes, ovocitos y embriones de alta calidad que el ovario intacto (57). Incluso, en una serie de casos tres de 126 pacientes (edad media: 30,4 años), desarrollaron insuficiencia ovárica inmediatamente después de la extirpación de los endometriomas ováricos bilaterales (58). Sin embargo, en un metanálisis de cinco estudios en los que se comparó la cirugía con no hacer ningún tratamiento en mujeres con endometriomas no se encontró diferencia significativa en las tasas de embarazo (59).

Para confirmar el diagnóstico histológico, mejorar el acceso a los folículos y posiblemente mejorar la respuesta ovárica, se recomienda la cistectomía laparoscópica para las lesiones de cuatro cm o más de diámetro (60). En presencia de endometrioma se requieren dosis más altas de gonadotropinas y una estimulación más larga lo que lleva a una reducción ovocitaria pero no impacta el resultado de la FIV en términos de embarazo (61). Después de estos procedimientos la función ovárica puede quedar afectada por una lesión del tejido ovárico por la electrocoagulación, por trauma de los vasos ováricos (particularmente en el hilio), por la inflamación local debida a una reacción autoinmune o por la eliminación excesiva de tejido ovárico normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17 328(24):1759-69.

2. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004 Oct 15;160(8):784-96.
3. Laufer M. Premenarcheal Endometriosis Without an Associated Obstructive Anomaly: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *FertilSteril.* 2000;74(3):s15.
4. Yamamoto K, Mitsushashi Y, Takaike T, Takase K, Hoshiai H, Noda K. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med.* 1997 Mar;181(3):385-7.
5. Gargett CE, Chan RWS, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):377-85.
6. Shannon H, Mangal R, Franklin R, Heard M, Matthew L, Martin M, et al. chromosomal variants and gene expression dysregulation in endometriosis. *BiolReprod.* 2009;78(1 Supplement):166-167
7. Xue Q, Lin Z, Cheng Y-H, Huang C-C, Marsh E, Yin P et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *BiolReprod.* 2007 Oct;77(4):681-7.
8. Ramón L, Gilabert-Estellés J, Castelló R, Gilabert 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 Jan;20(1):272-8.
9. Hsieh Y-Y, Chang C-C, Tsai F-J, Lin C-C, Tsai C-H. Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis. *FertilSteril.* 2005 Mar;83(3):567-72.
10. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jun 1;137(3):327-31.
11. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1994 Jan;159:7-14.
12. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *FertilSteril.* 2001 Jan;75(1):1-10
13. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *FertilSteril.* 2002 May;77(5):861-70.
14. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, Hansen KA. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertility and sterility.* 2007 Dec;88(6):1505-33
15. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002 Oct;17(10):2715-24.
16. Katz V, Lentz G, Lobo R, Gershenson D. Endometriosis: etiology, pathology, diagnosis, management. *Comprehensive Gynecology.* 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007
17. Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):23-32.
18. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *FertilSteril.* 2002 Mar ;77(2):288-96.
19. Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ. Abdominal wall endometriomas. *Dig Dis Sci.* 2002 Mar;47(2):456-61.
20. Deligdisch L, Pénault-Llorca F, Schlosshauer P, Altchek A, Peiretti M, Nezhat F. Stage I ovarian carcinoma: different clinical pathologic patterns. *FertilSteril.* 2007 Oct ;88(4):906-10.
21. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *SeminReprod Med.* 2003 May;21(2):243-54.
22. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. *J Reprod Med.* 1999 Sep;44(9):751-8.
23. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG.* 2008 Oct;115(11):1382-91.
24. Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clinical obstetrics and gynecology .* 1999 Sep;42(3):586-610.
25. Tanahatoe SJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work

up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod.* 2003 Jan;18(1):8-11.

26. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):217-22.
27. Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol.* 2002;55(1-2):73-83
28. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *FertilSteril.* 2000 Mar;73(2):344-50.
29. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):268-79.
30. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J ClinEndocrinolMetab.* 1994 Aug;79(2):643-9.
31. Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. *Endocrinology.* 2009 Aug;150(8):3863-70.
32. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *FertilSteril.* 1984 Jan;41(1):122-30.
33. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *FertilSteril.* 2000 Mar;73(2):344-50.
34. Hornstein MD, Barbieri RL, McShane PM. Effects of previous ovarian surgery on the follicular response to ovulation induction in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med.* 1989 Apr;34(4):277-81.
35. Cahill DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. *Hum Reprod.* 2002 May;17(5):1135-40.
36. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):56-66.
37. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjercke S, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod.* 2005 Mar;20(3):722-7.
38. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004 May 10;114(1):64-8.
39. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Dec;171(6):1488-504; discussion 1504-5.
40. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov ;171(5):1205-7.
41. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *The New England journal of medicine.* 2001 Jul 26;345(4):266-75.
42. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 Jan ;(4):CD001398
43. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *FertilSteril.* 1997 May;67(5):822-9.
44. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar;955:360-72; discussion 389-93, 396-406
45. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):174-80.
46. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *FertilSteril.* 2002 Nov;78(5):1088-95.

47. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21 ;340(3):177-85.
48. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan;(1):CD004635
49. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):397-408.
50. Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *FertilSteril*. 2005 Jul;84(1):99-107.
51. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *FertilSteril*. 2004 May;81(5):1198-200.
52. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Mage G, Bruhat MA. Incidence of bilateral adnexal disease in severe endometriosis (revised American Fertility Society [AFS], stage IV): should a stage V be included in the AFS classification? *FertilSteril*. 1992 Mar;57(3):691-2
53. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *FertilSteril*. 1996 Apr;65(4):791-5.
54. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *FertilSteril*. 2006 Mar;85(3):694-9.
55. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2183-6.
56. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):1908-14.
57. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2450-3.
58. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;195(2):421-5.
59. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. 60 The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *FertilSteril*. 2009 Jul;92(1):75-87.
69. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2698-704.
61. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *FertilSteril*. 2006 Jul;86(1):192-6.

