



SIMPOSIO: INFERTILIDAD, TEMAS DE ACTUALIDAD SYMPOSIUM: INFERTILITY, CURRENT TOPICS

MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

Resumen

Las decisiones clínicas en el manejo de la infertilidad asociada a endometriosis son difíciles y muchos aspectos no han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorizados. La laparoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis, y la decisión de hacerla dependerá de la edad de la paciente, duración de la infertilidad, historia familiar, dolor pélvico, presencia de tumoraciones pélvicas en la ecografía, entre otros. El tratamiento quirúrgico conservador de la endometriosis debe encaminarse a la recuperación de la función reproductiva mediante la eliminación de los implantes y la reconstitución de la anatomía pélvica alterada. El manejo quirúrgico laparoscópico de la endometriosis, en comparación con el abordaje a cielo abierto, permite una estancia hospitalaria corta, recuperación rápida, incisiones más pequeñas. En el tratamiento quirúrgico de la infertilidad asociada a endometriosis, la ablación de lesiones endometriósicas y la liberación de adherencias mejoran la fertilidad en endometriosis mínima y leve, comparada con la laparoscopia diagnóstica sola. En casos de endometriomas mayores de 4 cm, la quistectomía laparoscópica mejora la fertilidad, comparada con el drenaje y cauterización. La técnica quirúrgica de la quistectomía debe ser lo más cuidadosa posible, para evitar dañar tejido ovárico sano, evitando así reducir la reserva ovárica. Luego de la laparoscopia se puede proceder a superovulación con inseminación intrauterina, aunque el manejo expectante es una opción para mujeres jóvenes. La fertilización asistida de alta complejidad es el tratamiento aconsejado en casos de factor tubo-peritoneal severo, factor masculino severo o cuando otros tratamientos de menor complejidad han fallado. El tratamiento con agonistas de GnRH durante 3 a 6 meses antes de la fertilización in vitro (FIV) debe ser considerado en casos de endometriosis severa.

Palabras clave: Endometriosis, infertilidad; tratamiento, reproducción asistida.

ADOLFO F. RECHKEMMER^{1,A,B}

¹ Profesor Principal Universidad Peruana

Cayetano Heredia, Lima, Perú

^a Gineco-Obstetra, Doctor en Medicina

^b Past- Presidente Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Correspondencia:

Dr. Adolfo F. Rechkemmer

Correos electrónicos:

adrech@terra.com.pe

adrech1@hotmail.com

Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 101-105

Endometriosis-associated infertility management

ABSTRACT

Clinical decisions in the management of infertility associated with endometriosis are difficult because many clinical decision points have not been evaluated in randomized clinical trials. Laparoscopy is the gold standard for diagnosis of endometriosis and the decision to perform it should take into consideration factors such as patient's age, duration of infertility, family history, pelvic pain, pelvic mass on ultrasound. Conservative surgical treatment of endometriosis must be directed to reproductive function recuperation by eliminating implants and reconstruction of the altered pelvic anatomy. Laparoscopic treatment of endometriosis as compared with laparotomy allows short time of hospitalization, faster recovery, smaller incisions. Surgical treatment of endometriosis associated infertility includes abla-

tion of endometriotic implants and adhesions to improve fertility in minimal and mild endometriosis. In cases of endometriomas 4 cm or larger, laparoscopic cystectomy improves fertility compared with drainage and cauterization. Laparoscopic cystectomy must be carefully performed to avoid damage of normal ovarian tissue, preserving ovarian reserve. Superovulation with intrauterine insemination may be offered after laparoscopy, although expectant management is an option for younger women. In vitro fertilization should be offered in cases of severe tubo-peritoneal factor, severe male factor, or in cases of failure to other treatments. Among patients with severe endometriosis, 3 to 6 months of GnRH agonists treatment should be considered.

Key words: Endometriosis, infertility, treatment, assisted reproduction.



INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica y frecuente. Aunque muchas mujeres pueden ser asintomáticas, la mayoría presenta dolor pélvico, infertilidad o tumoración anexial. La prevalencia de endometriosis es difícil de establecer y existe un amplio rango en la literatura. Así, la prevalencia de endometriosis en mujeres sometidas a laparoscopia por infertilidad oscila entre 9 y 50%. En mujeres sometidas a esterilización tubárica, se encuentra endometriosis en 1 a 7%, mientras que en mujeres con dolor pélvico la prevalencia de endometriosis oscila entre 30 y 80%⁽¹⁻⁴⁾. Los sitios más comunes de implantes endometriósicos son: fondo de saco posterior, ligamentos útero sacros, ovarios y ligamentos anchos⁽⁵⁻⁶⁾.

En el tratamiento de la endometriosis se debe tener en cuenta la edad de la paciente, deseo de embarazo, intensidad de los síntomas, estadio de la enfermedad, tratamientos previos y costo. En tanto la cirugía o el tratamiento médico son eficaces en casos de dolor pélvico producido por endometriosis, el tratamiento de la endometriosis en mujeres infértiles motiva varias consideraciones complejas que no tienen respuestas simples y que abordaremos en esta revisión de la literatura.

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

La relación causal entre endometriosis e infertilidad no ha sido claramente establecida y sigue siendo controversial, especialmente en los estadios iniciales. Se ha propuesto varios mecanismos biológicos para explicar la disminución de la fecundidad en mujeres con endometriosis⁽⁷⁾:

1. Anatomía pélvica alterada: compromete la salida del óvulo o su captura y transporte por la trompa.
2. Función peritoneal alterada: aumento del líquido peritoneal, aumento de macrófagos activados, prostaglandinas, interleuquina 1, factor de necrosis tumoral y proteasas.
3. Inmunidad celular y humoral alterada: aumento de linfocitos y anticuerpos IgG e IgA en endometrio.
4. Anormalidades ovulatorias y endocrinas: síndrome del folículo luteinizado no roto, defectos de fase lútea, desarrollo folicular alterado, picos prematuros de LH.

5. Implantación comprometida: disminución en la expresión de $\alpha\beta$ integrina (molécula de adhesión celular) durante la ventana de implantación.
6. Calidad ovocitaria y embrionaria: se ha descrito anormalidades en la calidad de los ovocitos y embriones en mujeres con endometriosis.
7. Transporte útero-tubárico anormal: se ha sugerido que mujeres con endometriosis muestran una reducción en el transporte fisiológico útero-tubárico comparadas con grupos controles.

DIAGNÓSTICO

Para un diagnóstico definitivo de endometriosis se requiere un procedimiento quirúrgico, por lo general laparoscopia. La historia y examen clínico pueden mostrar dismenorrea, dolor pélvico crónico, útero retroverso, tumoraciones anexiales y nodularidad en fondo de saco. La ecografía puede encontrar tumores mixtos de ovario en caso de endometriomas, pero no es útil para detectar implantes peritoneales. Los beneficios terapéuticos de la laparoscopia para incrementar la fecundidad en una mujer con endometriosis leve o mínima son muy pobres, por lo que la necesidad de hacer una laparoscopia diagnóstica en la paciente infértil asintomática y en qué momento realizarla es controversial.

El sistema de clasificación de endometriosis de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM 1996) es el sistema de clasificación más ampliamente aceptado⁽⁸⁾. Sin embargo, existe una pobre correlación con la probabilidad de lograr embarazo luego del tratamiento. Recientemente, Adamson y Pasta⁽⁹⁾ desarrollaron una herramienta clínica llamada 'índice de fertilidad de endometriosis', que predice la probabilidad de embarazo en mujeres con diagnóstico laparoscópico de endometriosis que intentarán embarazo sin el empleo de técnicas de alta complejidad⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENDOMETRIOSIS

No hay evidencia que el tratamiento médico de la endometriosis mejore la fertilidad⁽¹¹⁾, en tanto que sí es efectivo en aliviar el dolor asociado con endometriosis. La supresión de la función ovárica (tratamiento médico) tiene varias opciones: anticonceptivos orales combinados, danazol, análogos de la GnRH y medroxiprogesterona.



El tratamiento médico para la infertilidad asociada a endometriosis mínima o leve no es efectivo (nivel de evidencia 1 a) y no debe ser administrado con el objetivo de incrementar la posibilidad de embarazo ⁽¹²⁾.

La eficacia de los inhibidores de la aromataza, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), antagonistas de progesterona o moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPERMs), en el manejo médico de la endometriosis e infertilidad, requiere mayor evaluación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENDOMETRIOSIS

El tratamiento quirúrgico de la mujer infértil con endometriosis debe encaminarse a la recuperación de la función reproductiva mediante la eliminación de los implantes y la reconstitución de la anatomía pélvica alterada ⁽¹³⁾. La cirugía conservadora, tanto por vía laparoscópica o por laparotomía, ha sido usada extensamente para el tratamiento en infertilidad. Sin embargo, la laparoscopia es considerada actualmente el estándar de oro ⁽¹⁴⁾ por las ventajas que ofrece esta técnica: menor pérdida sanguínea durante la operación, menor estancia hospitalaria e reincorporación precoz de la paciente a sus actividades laborales. Asimismo, permite el tratamiento no solo de la patología ovárica y del compartimento pélvico anterior, sino también un abordaje mucho más cómodo al compartimento pélvico posterior, permitiendo la extirpación de nódulos en ligamentos útero-sacos, cara anterior de recto y tabique recto-vaginal.

La ablación de lesiones endometriósicas y la liberación de adherencias mejoran la fertilidad en endometriosis mínima y leve, comparada con la laparoscopia diagnóstica sola ^(15,16), aumentando en 8,6% la probabilidad de embarazo; el número necesario para tratar (NNT) es 12, lo que significa que por cada 12 pacientes con endometriosis mínima o leve tratadas quirúrgicamente por laparoscopia, habrá un embarazo adicional. No existe evidencia que el pronóstico varíe según el método de ablación quirúrgica empleada: electrocirugía o láser. Tampoco existe evidencia que la excisión sea mejor que la ablación ⁽¹⁷⁾.

No existen estudios aleatorizados y controlados que evalúen si la extirpación quirúrgica de focos endometriósicos mejora la fertilidad en casos moderados o severos de endometriosis. Sin embargo, parece haber una correlación ne-

gativa entre el grado de endometriosis y la tasa acumulativa de embarazos espontáneos después de la remoción quirúrgica de endometriosis ⁽¹³⁾.

Entre 17% a 44% de pacientes con endometriosis tienen un endometrioma ovárico. Todo endometrioma que es punzado y aspirado tiene una tasa alta de recidivas, por lo que el tratamiento generalmente aceptado es el quirúrgico. En casos de endometriomas mayores de 4 cm, la quistectomía laparoscópica mejora la fertilidad, comparada con el drenaje y cauterización ^(18,19). Asimismo, se ha demostrado que la extirpación de la pared del quiste se asocia con un menor riesgo de recurrencia del endometrioma y reintervención, al compararla con la vaporización láser o cauterización ⁽²⁰⁾. Debe intentarse la enucleación del endometrioma intacto, aunque es frecuente la rotura del quiste durante la disección; se debe realizar un lavado prolijo en estos casos y eliminar los productos de desecho del endometrioma. La técnica quirúrgica de la quistectomía debe ser lo más cuidadosa posible para evitar dañar tejido ovárico sano, evitando así reducir la reserva ovárica. En endometriomas pequeños puede ser difícil extirpar completamente la pseudocápsula, y se considera adecuada cualquiera de las dos alternativas -cauterización o extirpación-, aunque es preferible tratar de enviar tejido para estudio histopatológico.

Al compararlo con cirugía sola o cirugía con placebo, el tratamiento hormonal pre o postoperatorio (tratamiento médico y quirúrgico combinado) no tiene efectos sobre la tasa de embarazos, y está contraindicado, ya que retarda la oportunidad para que ocurra el embarazo ^(11,17,21).

REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Luego del tratamiento quirúrgico laparoscópico, la inseminación intrauterina (IIU) mejora la tasa de embarazos en endometriosis mínima o leve, de preferencia con ciclos estimulados ⁽²²⁾. En un gran estudio aleatorizado ⁽²³⁾ en 932 parejas infértiles con endometriosis estadio I y II, la fecundidad mensual en el grupo de gonadotropinas + IIU (9%) fue significativamente mayor que en el grupo IIU sola (5%), gonadotropinas + inseminación intracervical (4%) e Inseminación intracervical sola (2%).

En otro estudio aleatorizado ⁽²⁴⁾ se encontró que el citrato de clomifeno + IIU triplica la tasa de embarazos comparado con los controles (9,5% vs. 3,3%). Fedele y col ⁽²⁵⁾ evaluaron el efecto de tres ciclos de gonadotropinas + IIU y lo com-



pararon con un grupo control, encontrando una fecundidad por ciclo de 15% en el grupo tratado y 4,5% en el grupo control.

La fertilización asistida de alta complejidad es el tratamiento aconsejado en casos de factor tubo-peritoneal severo, factor masculino severo o cuando otros tratamientos de menor complejidad han fallado. El tratamiento con agonistas de GnRH durante 3 a 6 meses antes de la fertilización in vitro (FIV) debe ser considerado en casos de endometriosis moderada a severa, ya que incrementa hasta en 4 veces la posibilidad de embarazo clínico, según lo demuestra un metaanálisis de Sallam y col ⁽²⁶⁾.

Si la paciente será sometida a FIV o ICSI y tiene un endometrioma asintomático, no existe evidencia que sugiera que la remoción del endometrioma mejorará la tasa de embarazos. Sin embargo, si el endometrioma es grande (mayor de 4 cm), se recomienda una quistectomía laparoscópica previa. Ello permitirá confirmar histológicamente el diagnóstico, reducir el riesgo de infección, facilitar la aspiración folicular y posiblemente mejorar la respuesta ovárica ^(11,13). Es importante explicar a la paciente el riesgo potencial de reducción de la reserva ovárica post cirugía, así como el riesgo de ooforectomía.

CONCLUSIONES

- Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis.
- En la formulación del manejo debe considerarse la edad, duración de infertilidad, dolor pélvico y estadio de la endometriosis.
- El manejo quirúrgico laparoscópico de la endometriosis, en comparación con el abordaje a cielo abierto, permite una estancia hospitalaria corta, recuperación rápida, incisiones más pequeñas.
- Durante la laparoscopia diagnóstica, se debe considerar cauterizar o extirpar las lesiones endometriósicas visibles.
- El tratamiento laparoscópico del endometrioma ovárico por extirpación de la pared del quiste parece ser el mejor tratamiento quirúrgico.
- Se debe tener cuidado de preservar la corteza ovárica normal durante la quistectomía, con una técnica microquirúrgica laparoscópica.
- Luego de la laparoscopia en mujeres infértiles con estadio I o II de endometriosis se puede considerar manejo expectante o superovulación + IIU, en mujeres jóvenes. En mayores de 35 años tratarlas con superovulación + IIU o FIV.
- En mujeres con estadio III o IV de endometriosis que no logran embarazo luego de la cirugía conservadora, o si tienen edad avanzada, la FIV es una alternativa adecuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991;6:544-9.
2. Ajossa S, Mais V, Guerriero S, Paoletti AM, Palmas M, Mascia M, Melis GB. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynaecological surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1994;21(2):195-7.
3. Jefferson L, Cerna S, Rechkemmer A. Endometriosis en pacientes con infertilidad. *Ginecol Obstet (Perú).* 1999;45(2):91-6.
4. 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;160(8):784-96.
5. Hoshiai M. Laparoscopy evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;59:1015.
6. Rechkemmer A. Diagnóstico de endometriosis. *Reproducción Humana (Perú).* 1999;2(2):22-3.
7. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-57.
8. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67:817-21.
9. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1609-15.
10. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(4):213-20.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2006;86(Suppl 4):S156-60.



12. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library 2004; Issue 3. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK.
13. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron Ch, Chapron C, D'Hooghe T, 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(10):2695-704.
14. Rechkemmer A. Laparoscopia en endometriosis. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2009;55:17-20
15. Marcoux S, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic Surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337:217.
16. Jacobson TZ, Barlow DH, Konickx P, Garry R. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, (2004) Issue 3. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK.
17. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Clinical Practice Guideline. Endometriosis: Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2010;32(Suppl 2):S19-22.
18. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update.* 2002;8(6):591-7.
19. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1176-80.
20. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma: a Cochrane Review. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3000-7.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of endometriosis. Guideline No. 24. Oxford, October 2006 (reviewed in 2010).
22. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68:8-12.
23. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkamf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83-
24. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;54:1083-8.
25. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril.* 1992;58:28-31.
26. 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;25(1):CD004635