

5. Endometriosis: asesoramiento y tratamiento en parejas con problemas reproductivos

ESTERILIDAD Y ENDOMETRIOSIS

Existe una relación entre la esterilidad y la endometriosis. Estudios recientes sugieren que entre el 30% y el 50% de todas las pacientes con endometriosis son estériles y que la endometriosis aparece en el 25 al 50% de las pacientes con esterilidad asociada⁽¹⁾. Otro dato que apoya dicha relación de la esterilidad con la endometriosis es que la incidencia de endometriosis en pacientes con esterilidad es muy alta, comparado con las pacientes fértiles que han sido sometidas a un bloqueo tubárico (48% *versus* 5%)⁽²⁾. Otros estudios confirman que las pacientes estériles tienen de seis a ocho veces más probabilidad de padecer endometriosis comparado con las fértiles⁽³⁾.

La evaluación terapéutica de la eficacia de los tratamientos empleados en la terapéutica de la endometriosis se ha realizado esencialmente en función de la recuperación de la fertilidad. Aun cuando el embarazo parece un acontecimiento totalmente objetivo, hay diferentes aspectos que lo convierten en una variable problemática en relación a los tratamientos. En primer lugar, porque la esterilidad es un problema multifactorial y existen, por tanto, múltiples potenciales factores de confusión. En segundo lugar, porque el embarazo, al igual que ocurre con el dolor asociado, es un acontecimiento dependiente del tiempo de seguimiento. Finalmente, porque la endometriosis no implica, en la mayoría de los casos, una incapacidad absoluta para la concepción, por lo cual, implica la necesidad de conocer la tasa de embarazos observada en un grupo no tratado⁽⁴⁾.

¿Causa esterilidad la endometriosis?

La hipótesis de que la endometriosis cause esterilidad o disminuya la fecundidad sigue siendo objeto de debate. Mientras que existen evidencias razonables que demuestran que existe “una asociación” entre la endometriosis y la esterilidad, la causa y el efecto de esta relación no está aún bien establecida:

- En pacientes con esterilidad no tratadas de endometriosis, la fecundidad mensual desciende a cifras comprendidas entre 0,02 y 0,10⁽⁵⁾.
- En un estudio prospectivo de pacientes sometidas a tratamiento con inseminación artificial, con semen procedente de banco, la fecundidad mensual era de 0,12 en pacientes sin endometriosis comparado con el 0,036 de aquellas con endometriosis mínima⁽⁶⁾. En otros dos trabajos retrospectivos realizados en la

década de 1980 la fecundidad de las pacientes con endometriosis mínima era similar a otras pacientes sin endometriosis sometidas a inseminación procedente de banco^(7,8).

Si es aceptada la premisa de que la endometriosis causa esterilidad, la erradicación de la enfermedad debería mejorar la fecundidad. Dos estudios randomizados y controlados han comparado el resultado tras la ablación laparoscópica con el tratamiento expectante en la endometriosis.

- En el Grupo Canadiense (estudio ENDOCAN) sobre la endometriosis de 341 pacientes tratadas mediante laparoscopia con estadios I/II de la enfermedad y seguidas durante 36 semanas tras el procedimiento, la fecundidad mensual mejoró en el grupo tratado (0,047) en comparación al no tratado (0,024)⁽⁹⁾.
- En el estudio del Grupo Italiano de 101 pacientes con endometriosis estadio I/II seguidas durante 52 semanas tras la realización de la laparoscopia, la fecundidad mensual no cambió de forma significativa e incluso disminuyó (0,016 en grupo con ablación *versus* 0,019 en el grupo no tratado)⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, aunque la fecundidad fue mejorada significativamente en el estudio quirúrgico canadiense, dicha fecundidad permanecía siendo significativamente más baja que la observada en mujeres fértiles sin endometriosis.

¿Qué mecanismos biológicos pueden asociar la endometriosis y la esterilidad?

Se han propuesto varios mecanismos para intentar clarificar la asociación entre la endometriosis y la esterilidad⁽¹¹⁾. Debemos señalar que no se ha demostrado que cualquiera de ellos por sí mismo disminuya la fecundidad.

Distorsión de la anatomía pélvica

Las adherencias pélvicas, incluidas aquellas que se producen con la endometriosis, pueden entorpecer la liberación del ovocito desde el ovario, su captación o el transporte del ovocito⁽¹²⁾.

Alteración de la función peritoneal

Múltiples estudios demuestran que las pacientes con endometriosis tienen aumentado el volumen del fluido peritoneal, así como la concentración de macrófagos activados o de prostaglandinas, interleukina-1, factor de necrosis tumoral y proteasas. El fluido peritoneal de mujeres con endometriosis, según se afirma, contiene un inhibidor de la captura ovocitaria que impide la interacción cúmulus- fimbria⁽¹³⁾. Esas alteraciones tienen múltiples efectos adversos sobre la función del ovocito, espermatozoides, embrión o trompas de Falopio⁽¹⁴⁾.

Alteraciones de la función hormonal y mediación celular

En el endometrio de mujeres con endometriosis pueden estar incrementados los anticuerpos IgG e IgA así como los linfocitos. Esas anomalías pueden alterar la receptividad endometrial y la implantación embrionaria. Se han observado incrementados auto-anticuerpos frente a antígenos endometriales en algunas mujeres con endometriosis⁽¹⁴⁾.

Anormalidades endocrinas y ovulatorias

Se ha propuesto que pacientes con endometriosis pueden tener alteraciones endocrinas y ovulatorias, que incluyen el síndrome del folículo luteinizado no roto, defectos de fase lútea, alteraciones en el crecimiento folicular o crecimiento folicular prematuro, así como múltiples incrementos de la hormona luteinizante⁽¹²⁾. Aunque esta hipótesis ha sido propuesta, no existe validación de su evidencia.

Disminución de la implantación

Las alteraciones de la función endometrial pueden contribuir a la disminución de la fecundidad observada en pacientes con endometriosis. Existe en alguna paciente con endometriosis una expresión endometrial reducida de α y β integrinas (moléculas celulares de adhesión) durante el momento de la implantación⁽¹⁵⁾. Muy recientemente se han observado, en pacientes estériles con endometriosis, niveles muy bajos de una enzima implicada en la síntesis de un ligando endometrial (una proteína que cubre el trofoblasto sobre la superficie del blastocisto)⁽¹⁶⁾. Estos datos aumentan la hipótesis de que alteraciones funcionales del endometrio pueden predisponer conjuntamente al desarrollo de la endometriosis, así como a la disminución de los mecanismos de implantación en pacientes afectas.

CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad heterogénea con una morfología típica y atípica que abarca un amplio espectro, desde un implante único peritoneal de 1 mm hasta endometriomas de 10 cm con obliteración del fondo de saco de Douglas. Consecuentemente, un buen estadiaje clínico es necesario para informar verazmente en relación al pronóstico y al tratamiento. La Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva revisó el sistema para la clasificación de la endometriosis (ASRM 1996) y actualmente es el estadiaje más ampliamente admitido⁽¹⁷⁾. Desafortunadamente, el sistema de clasificación no se correlaciona bien con las probabilidades de concepción de las pacientes tras el tratamiento. Esta pobre capacidad predictiva está relacionada con la asignación de la puntuación elegida para la patología observada y los arbitrarios puntos de corte escogidos para establecer el estadio de la enfermedad. La clasificación de la ASRM 1996 debería ser ampliada mediante la inclusión de subtipos morfológicos o de otros marcadores biológicos⁽¹⁸⁾. Es improbable que cualquier sistema de estadiaje deba ser introducido hasta que se conozca mejor la fisiopatología de la endometriosis asociada a la esterilidad.

En el manejo de los problemas de fertilidad asociados a la endometriosis está ampliamente aceptado, que estadios mínimos o leves de la endometriosis pueden ser considerados y manejados de forma equivalente a la esterilidad de origen desconocido.

TRATAMIENTO MÉDICO

En una revisión sistemática de 16 estudios controlados y randomizados se comparó la efectividad para aumentar las tasas de embarazo con agentes que inhiben la ovulación (medroxi-progesterona, gestrinona, anticonceptivos orales o análogos de la hormona liberadora de las gonadotropinas, *versus* la ausencia de tratamiento (6 estudios) o con danazol (10 estudios)⁽¹⁹⁾ (Tabla 1). Estos agentes que inhiben la ovulación no mejoran las tasas de embarazo en mujeres con endometriosis asociadas a esterilidad comparada con la ausencia de tratamiento o danazol.

Tabla 1. Tratamiento expectante vs Danazol

	Tratamiento expectante	Danazol
Inhibidores ovulación	OR 0,74; 95% IC (0,48 a 1,15)	OR 1,3; 95% IC (0,97 a 1,76)

Varios estudios randomizados y controlados demostraron que el danazol, otras progesteroonas o a-GnRH no son tratamientos efectivos para la infertilidad asociada a endometriosis mínima o leve^(20,21). En un metaanálisis que incluye 7 estudios comparando el tratamiento médico con el no tratamiento o placebo, la *odds ratio* común para el embarazo fue del 0,85 (95% CI 0,95, 1,22)⁽⁶⁾. Se han sugerido las siguientes opciones de tratamiento:

Danazol

En dos estudios randomizados y controlados que agrupaban 105 mujeres estériles con endometriosis mínima o leve, las tasas de embarazo no mejoraban con danazol en comparación al manejo expectante (OR 2,7; 95% IC 0,53 a 12,46)⁽²⁰⁻²²⁾.

Análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH) y antagonistas

En un estudio randomizado y controlado de 71 pacientes estériles con endometriosis mínima o leve, las tasas de embarazo acumuladas en el primer y en el segundo año, fueron similares entre los grupos que recibieron a-GnRH como tratamiento durante 6 meses y el grupo placebo⁽²³⁾.

Gestágenos y tratamiento combinado estrógeno-gestágeno

En un pequeño estudio randomizado y controlado de 37 pacientes estériles con endometriosis mínima o leve tratadas con progesterona o manejo expectante, las tasas de embarazos fueron similares al año en ambos grupos⁽²⁴⁾. En otro estudio randomizado de 31 pacientes, las tasas de embarazo con progesterona y tratamiento expectante fueron 41% y 43% respectivamente^(25,26).

Mientras que la terapia médica es efectiva para el alivio del dolor asociado a la endometriosis, el tratamiento médico no mejora la fecundidad en pacientes estériles con endometriosis mínima o leve y no debe ser ofrecido para ese fin.

A

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Endometriosis mínima y leve

La ablación laparoscópica de los implantes endometriósicos en los estadios I/II, ha sido asociada con una discreta pero significativa mejora de la tasa de nacidos vivos. Dos estudios controlados y randomizados han evaluado la eficacia de la cirugía laparoscópica para los estadios I/II de la endometriosis asociados a esterilidad^(9,10). En ambos estudios permanece la discreción en relación a la técnica empleada en la intervención (excisión o ablación). Se evaluó la existencia de embarazo en los dos estudios y el resultado fue diferente:

- En el estudio canadiense⁽⁹⁾ se analizaron los embarazos que ocurrieron dentro de las 36 semanas tras la realización de la laparoscopia y que evolucionaron hasta las 20 semanas de gestación (punto de corte que más se aproxima a la tasa de nacidos vivos). Existen limitaciones que restan valor a dicho estudio: las pacientes fueron diagnosticadas de esterilidad y se valoró el grado de su enfermedad a partir de las lesiones típicas (no atípicas). El incremento absoluto de probabilidad atribuible al tratamiento laparoscópico fue de casi el 13%, lo que significa que tan solo una de cada 8 mujeres con endometriosis se beneficiaría del tratamiento quirúrgico. La tasa de fecundidad mensual entre las mujeres sometidas al tratamiento perlaparoscópico (0,06) fue muy inferior al 0,20 que sería de esperar en un grupo de mujeres fértiles. En ambos grupos (control y tratado) la tasa de abortos observada entre las pacientes gestantes fue del 21%, lo que indicaría que el tratamiento no disminuye el supuesto incremento en la tasa de abortos asociado a la endometriosis, o que se trata de una cifra excesivamente elevada.
- En el estudio italiano se analizaron los embarazos que ocurrieron dentro del año tras la realización de la laparoscopia y avanzaron hasta los nacimientos vivos. Dicho estudio difería del canadiense en que la duración media de la esterilidad era algo superior y ade-

más tenía una extensión de la endometriosis ligeramente más avanzada. El tamaño de la muestra en el estudio italiano era menor, ya que fue diseñada para detectar una diferencia de 2,5 veces en la tasa de gestaciones. La potencia para detectar una diferencia del 13% (como la observada en el estudio canadiense) era solo del 32%⁽¹⁰⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Embarazos tras laparoscopia vs no tratamiento en endometriosis mínima

Embarazos	Ablación/resección	No tratamiento
Estudio canadiense	50/172 (29%)	29/169 (17%)
Estudio italiano	10/51 (20%)	10/45 (22%)

Los grupos no tratados que obtuvieron embarazos, en los estudios italianos y canadienses, fueron el 22% en 52 semanas y el 17% en 36 semanas, lo cual indica que la población de pacientes era similar. Cuando los estudios son combinados, el resultado final indica aún un beneficio significativo del tratamiento quirúrgico, aunque menor que el observado en el estudio canadiense (riesgo relativo de embarazo al año, 1,66; IC del 95%, 1,09-2,51)⁽²⁷⁾. Por tanto, aunque la eficacia de la cirugía para tratar la esterilidad asociada a la endometriosis es un tema aún sometido a discusión, la evidencia disponible en el momento actual señala un efecto beneficioso del tratamiento, si bien es probable que dicho efecto sea reducido.

El número de pacientes necesarios para tratar es de 7-8 (95% CI 7, 49). Así, por cada 7-8 pacientes con estadio I/II de endometriosis diagnosticada por laparoscopia, existirá un resultado exitoso adicional en relación al embarazo si es llevada a cabo una ablación o resección de la endometriosis visible, comparada con la ausencia de tratamiento, aunque la realización de la laparoscopia pueda resultar poco aceptable para la mujer, los médicos y los gestores sanitarios. No existe evidencia de que el resultado sea afectado por el método de ablación por cirugía eléctrica o sistemas desarrollados con láser.

A las mujeres con esterilidad y con endometriosis mínima o leve que se someten a una laparoscopia debería ofrecérseles una ablación o resección de los implantes y/o una adhesiolisis quirúrgica, pues mejoran las probabilidades de embarazo.

A

Endometriosis moderada y severa

Un estudio no randomizado demostró que la probabilidad acumulada de embarazo en 216 pacientes estériles con endometriosis severa, estudiadas durante dos años tras la realización de laparoscopia o laparotomía, era significativamente mayor que las no inter-

venidas, en un 45% y 63% respectivamente⁽²⁶⁾. Este estudio y otros estudios observacionales, sugieren que en pacientes con estadio III/IV de endometriosis, sin otros factores identificados de esterilidad, el tratamiento quirúrgico conservador, mediante laparoscopia y en algunos casos laparotomía, puede aumentar la fertilidad⁽¹⁸⁾. Un estudio controlado aleatorio demuestra que la quistectomía laparoscópica aumenta las tasas de embarazo a los 24 meses comparado con el drenaje y la coagulación en el tratamiento de los endometriomas (66,7% *versus* 23,5%; OR 2,83, 95 IC de 1,01 a 7,50).

Estudios de cohortes de pacientes con endometriosis moderada o severa sometidas a tratamiento quirúrgico con laparoscopia o laparotomía, sugieren que las tasas de embarazo están aumentadas por igual, independientemente de la técnica quirúrgica o si acaso el incremento es ligeramente mayor por laparoscopia (54-66% con laparoscopia *versus* 36-45% con laparotomía)^(28,29).

En mujeres estériles con endometriomas debe indicarse la quistectomía mediante laparoscopia, pues mejora las posibilidades de embarazo.	B
En mujeres estériles con endometriosis moderada o severa se debería de ofrecer un tratamiento quirúrgico pues parece mejorar las perspectivas de embarazo.	B

TRATAMIENTO COMBINADO (MÉDICO-QUIRÚRGICO)

La combinación del tratamiento médico y quirúrgico para la endometriosis consiste en utilizar tratamiento médico antes o después de la intervención quirúrgica:

- El tratamiento médico *prequirúrgico* reduce la vascularización pélvica y el tamaño de los implantes endometriósicos, disminuyendo así la pérdida de sangre intraoperatoria y el número de resecciones quirúrgicas necesitadas.
- El tratamiento médico *postquirúrgico* ha sido defendido como medida para erradicar los implantes residuales en pacientes con enfermedad extendida en las cuales la resección de todos los implantes es imposible o poco aconsejable.

Dos estudios controlados aleatorios que comparan el uso postoperatorio de análogos de la GnRH *versus* el manejo expectante, no encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo (11,6% con goserelina *versus* 18,4% en el manejo expectante y 33% con leuprolide depot *versus* 40% en el manejo expectante)^(30,31). Similares resultados muestra un estudio con el danazol postquirúrgico (55% con danazol *versus* 50% con manejo expectante)⁽³²⁾ y otro que estudia el tratamiento con naferelina *versus* placebo en pacientes con endometriosis moderada o severa (19%

con nafarelina *versus* 18% con placebo)⁽³³⁾. Un estudio aleatorio compara el tratamiento postoperatorio con aGnRH o danazol frente a no tratamiento durante tres meses previo a la estimulación ovárica para ciclo FIV, y no encuentra diferencias significativas en cuanto a las tasas de embarazo (18% con aGnRH o danazol *versus* no tratamiento)⁽³⁴⁾.

Aunque teóricamente sería ventajoso, no existe evidencia en la literatura de que la combinación de ambos tratamientos aumente significativamente la fertilidad y sí podría retrasar innecesariamente el acceso a técnicas de reproducción asistida.

El tratamiento médico postquirúrgico no mejora las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis moderada o severa por lo que no es recomendado.

A

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA Y ENDOMETRIOSIS

La inseminación intrauterina con estimulación con gonadotropinas es una terapéutica usada habitualmente para tratar a mujeres con esterilidad⁽²⁷⁾. Un gran estudio controlado aleatorizado de 2678 ciclos realizados en 932 parejas con esterilidad de origen desconocido, equiparable a la endometriosis I/II, compara las tasas de embarazo en tratamiento de inseminación intracervical e intrauterina sin estimulación con inseminación intracervical, o intrauterina asociada a estimulación ovárica con gonadotropinas. En este estudio la fecundidad mensual en el grupo de pacientes en las que se realizó estimulación con gonadotropinas (asociadas a la inseminación intracervical o intrauterina) fue significativamente superior al grupo sin gonadotropinas⁽³⁵⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Tasa de embarazo por ciclo en la inseminación

Inseminación Intrauterina		Inseminación Intracervical	
Con gonadotropinas	Sin gonadotropinas	Con gonadotropinas	Sin gonadotropinas
0,09	0,05	0,04	0,02

(p < 0,01)

Otros estudios más pequeños informan también del éxito de la inseminación intrauterina con estimulación ovárica en el tratamiento de la endometriosis asociada a la esterilidad.

Utilización de citrato de clomifeno con inseminación intrauterina *versus* no tratamiento

En un estudio controlado y randomizado compararon 4 ciclos de citrato de clomifeno e inseminación intrauterina con coito dirigido en pacientes con esterilidad de origen desconocido o endometriosis corregida quirúrgicamente, existiendo un incremento significativo de la fecundidad del ciclo con citrato de clomifeno asociado a inseminación comparado con el control (0,095 *versus* 0,033, respectivamente)⁽³⁶⁾.

Gonadotropinas con o sin inseminación intrauterina

En un estudio randomizado las pacientes recibieron gonadotropinas con coito dirigido o gonadotropinas con inseminación intrauterina⁽³⁷⁾. Todas las pacientes que tenían endometriosis fueron tratadas previamente con laparoscopia láser. La fecundidad fue más elevada en el grupo de gonadotropinas con inseminación intrauterina (0,129; n=109) que en el grupo con coito dirigido (0,066 n=76).

Gonadotropinas con inseminación intrauterina *versus* tratamiento expectante

En un estudio aleatorizado de 40 mujeres con estadio I/II de endometriosis y esterilidad se estudió el efecto de 3 ciclos de gonadotropinas e inseminación intrauterina o no tratamiento (tratamiento expectante). La fecundidad fue del 0,15 en el grupo de gonadotropinas e inseminación mientras que en el grupo sin tratamiento fue de 0,045 ($p < 0,05$)⁽³⁸⁾.

En otro estudio randomizado realizado a 104 pacientes se advierte que la inseminación intrauterina con gonadotropinas aumenta significativamente la tasa de nacidos vivos comparado con no tratamiento en pacientes con endometriosis mínima o leve (26% *versus* 8% RR 3,3, 95% CI 1,2 a 9,4)⁽⁴⁾.

Para analizar los efectos de una conducta expectante, citrato de clomifeno, gonadotropinas o fecundación *in vitro*, sobre la fecundidad en pacientes con endometriosis mínima o leve, se planteó un estudio controlado, observándose que la fecundidad con tratamiento solo con gonadotropinas (0,073) fue significativamente superior al no tratamiento (0,028)⁽³⁹⁾.

La tasa de embarazos múltiples informada en estos estudios se sitúa entre el 18% y 33% (Tabla 4).

Cuando se indica la inseminación intrauterina en pacientes con endometriosis mínima o leve, las parejas deben ser informadas del aumento de las tasas de embarazo con la estimulación ovárica comparado con la ausencia de tratamiento, aunque también deben ser advertidas del riesgo de embarazo múltiple. La efectividad de la inseminación intrauterina en ciclos no estimulados aún permanece incierta.

A

Tabla 4. Tasa de embarazos múltiples

Grupos	Esterilidad de origen desconocido	Endometriosis asociada a esterilidad			
		Guzick ⁽²⁷⁾	Deaton ⁽²⁸⁾	Chaffkin ⁽²⁹⁾	Fedele ⁽³⁰⁾
Tratamientos					
No tratamiento o IAC paracervical	0,02	0,033	-	0,045	0,028
IUI	0,05 ^a	-	-	-	-
Clomifeno	-	-	-	-	0,066
Clomifeno/IUI	-	0,095 ^a	-	-	-
Gonadotropinas	0,04 ^a	-	0,066	-	0,073 ^a
Gonadotropinas IUI	0,09 ^a	-	0,129 ^a	0,15 ^a	-
FIV					0,222 ^a

^a P < 0,05 para tratamiento *versus* no tratamientos

FIV Y ENDOMETRIOSIS

A pesar de que en la práctica clínica habitual la FIV sea considerada como tratamiento de elección en la endometriosis grado III/IV, no existe evidencia alguna de que la FIV sea más eficaz que el tratamiento expectante en el manejo de la esterilidad asociada a endometriosis III/IV.

La endometriosis grado I/II la FIV permite conseguir embarazo con mayor rapidez, sin embargo, desconocemos si un ciclo de FIV es comparable a 1, 2, 6 meses o un año o más de intentos de conseguir el embarazo por concepción natural. En resumen, no sabemos si lo que se consigue con la FIV es avanzar el momento en que se produce la gestación o incrementar realmente la probabilidad de embarazo. Aparte del beneficio terapéutico que supone la fertilización de los ovocitos en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero, es posible que tanto la estimulación ovárica con gonadotropinas como la supresión con los análogos GnRH en protocolo largo puedan actuar de forma beneficiosa sobre el proceso reproductivo de la paciente estéril con endometriosis dentro del contexto del ciclo FIV.

Ciclos de FIV o tratamiento expectante

En un pequeño estudio randomizado y controlado, 21 pacientes con endometriosis fueron randomizadas para recibir FIV (n=15) de manera inmediata o tratamiento expectante (n=6). Ninguna de las mujeres con tratamiento expectante consiguieron embarazo, comparadas con las 5 de las 15 que recibieron FIV (33%; P = NS). Sin embargo este resultado debe ser interpretado con cautela pues el tamaño de la muestra es muy pequeño⁽⁴⁰⁾.

Tasas de embarazo en FIV

Una revisión de 22 estudios observacionales de pacientes sometidas a ciclos de FIV sugiere que las pacientes con endometriosis asociada a su esterilidad, tienen un tasa de embarazo más baja que las pacientes con otras causas de esterilidad (OR 0,63, 95% CI 0,51 a 0,77). Las tasas de embarazo globales en esos 22 estudios estaba sobre el 22%⁽⁴¹⁾.

Endometrioma y ciclo de FIV

El efecto del endometrioma en el resultado de un tratamiento FIV permanece aún poco claro^(42,43).

Análogos previos al ciclo de FIV

Dos estudios controlados aleatorizados sugieren que en mujeres con endometriosis avanzada, tratamientos prolongados con análogos de la GnRH puede mejorar la fecundidad. Entre esas pacientes con endometriosis severa, tras 6 meses de supresión hormonal con análogos de la GnRH, se observó un mayor número de ovocitos obtenidos, embriones transferidos y embarazos⁽³⁴⁾.

Los investigadores concluyeron que el tratamiento prolongado con análogos de la GnRH puede reducir abortos preclínicos en pacientes con endometriosis severa que se sometían a FIV⁽⁴⁴⁾.

Un estudio reciente demuestra los beneficios de una prolongada supresión con análogos antes del inicio de ciclo FIV en pacientes con endometriosis⁽³⁵⁾. Este estudio de 51 pacientes sometidas a FIV encuentra un aumento significativo de la tasa de embarazos evolutivos cuando se usan prolongadamente antes de la FIV⁽⁴⁵⁾. Aunque el estudio sugiere que largos periodos de pretratamiento con análogos mejorará las tasas de implantación en pacientes con endometriosis que realizan FIV, el apoyo de esta estrategia no es unánime⁽⁴⁶⁾.

Las decisiones clínicas en el manejo de la esterilidad asociada a la endometriosis son difíciles, pues existen pocos estudios randomizados y controlados que estén bien conducidos para evaluar y comparar las diferentes formas de tratamiento. Además los datos actuales son controvertidos e impiden extraer un número elevado de conclusiones. Sería necesaria la realización de estudios controlados aleatorizados que estudien la eficacia de la FIV frente a otras opciones de tratamiento. Igualmente habría que realizar estudios que valoren el impacto de la cirugía de los endometriomas y de la endometriosis III/IV antes de la realización de FIV.

Existe relación entre endometriosis y esterilidad.	C
El tratamiento médico de la endometriosis I/II no mejora las tasas de embarazo.	A
En las pacientes con endometriosis grado I/II a las que se les realiza una laparoscopia, se debe realizar la ablación de los focos endometriósicos ya que esto mejora sus probabilidades de embarazos. La decisión de realizar laparoscopia debe tomarse en función de la edad de la paciente, duración de la esterilidad, historia familiar de endometriosis y la presencia de dolor pélvico.	A
En las mujeres con endometriomas se debe plantear la quistectomía por laparoscopia ya que se ha comprobado que mejora sus probabilidades de embarazo.	A
En las mujeres con endometriosis grado III/IV y sin otros factores identificables de esterilidad la cirugía conservadora por laparoscopia, y posiblemente también por laparotomía, esta recomendada.	B
El tratamiento médico postoperatorio no está indicado, ya que no mejora las tasas de embarazo.	A
La inseminación intrauterina con estimulación ovárica controlada mejora las tasas de embarazo en las pacientes con endometriosis grado I/II con respecto al no tratamiento.	A
A pesar de la ausencia de estudios controlados aleatorizados, la FIV parece la mejor opción para la endometriosis grado III/IV.	RSAA

BIBLIOGRAFÍA

1. Counseller VS. Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 36: 877.
2. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667-72.
3. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 1987; 74: 671-5.
4. 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.
5. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-70.
6. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141-3.
7. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Alijarte L. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 22-5.
8. Rodríguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522-4.

9. 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; 337: 217-22.
10. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-4.
11. Schenken RS. Treatment of human infertility: the special case of endometriosis. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996: 2122-39.
12. 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. *Fertil Steril* 1984; 41: 122-30.
13. 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.
14. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
15. 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 Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-9.
16. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal fetal interface. *Science* 2003; 299: 405-8.
17. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
18. Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. *J Reprod Med* 1998; 43: 269-75.
19. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000155.
20. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taylor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179-83.
21. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1345-50.
22. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 872-5.
23. Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000069.
24. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J* 1987; 294: 1117-9.
25. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40-5.
26. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 24-30.
27. Al-Inany HG, Crosignani PG, Vercellini P. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind (Letters). *Hum Reprod* 2000; 15: 2447-8.
28. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59: 35-44.
29. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271-4.
30. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:672-7.
31. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2399-402.
32. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1335-7.
33. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical tre-

- atment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1205-7.
34. Tsai YL, Hwang JL, Loo TC, Cheng WC, Chuang J, Seow KM. Short-term postoperative GnRH analogue or danazol treatment after conservative surgery for stage III or IV endometriosis before ovarian stimulation: a prospective, randomized study. *J Reprod Med* 2004; 49: 955-9.
 35. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
 36. 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.
 37. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-7.
 38. 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.
 39. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 16-21.
 40. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 1239-44.
 41. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
 42. Dlugi AM, Loy RA, Dieterle S, Bayer SR, Seibel MM. The effect of endometriomas on in vitro fertilization outcome. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 338-41.
 43. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119-22.
 44. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 597-600.
 45. 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.
 46. Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis-the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 392-8.