

Tratamiento de la endometriosis asociada a esterilidad

Treatment of endometriosis associated with sterility

Saiz M.J, Valenzuela F, Suñol J, Bordas R, Pares P, Viscasillas P.

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau . Barcelona.
Programa de Reproducción Asistida Fundación Puigvert-Hospital de Sant Pau. Barcelona

Resumen

Objetivos: *Se pretende estudiar las diferentes variables que pueden intervenir en la consecución de gestación al tratar pacientes estériles con endometriosis.*

Material y metodos: *Presentamos un trabajo retrospectivo del periodo comprendido entre 1986-1996. La población estudiada corresponde a pacientes estériles a las que se les realizaba una laparoscopia diagnóstica y/o quirúrgica. Las pacientes diagnosticadas de endometriosis fueron agrupadas según los criterios de la clasificación revisada de la A.S.R.M.(1) Se han efectuado diversos tipos de tratamiento El tiempo mínimo de seguimiento ha sido de 3 años.*

Resultados: *Se practican 1394 laparoscopias diagnósticas en pacientes estériles. 590 tenían endometriosis, lo que supone un 42,3% de incidencia. El número de pacientes estudiadas ha sido de 484, obteniéndose un 50,2% de gestaciones.*

Conclusiones: *La edad inferior a 30 años favorece la gestación. Los años de esterilidad, a medida que aumentan influyen negativamente, pero su papel es clínicamente poco relevante. El tipo de esterilidad (primaria o secundaria) no parece ser un factor determinante. La presencia de factores asociados no parece tener una relación con la eficacia del tratamiento. En el estadio I+II se dan mayores tasas de gestación, aunque en nuestro estudio ello no alcanza relevancia significativa. El tipo de tratamiento influye en el pronóstico, siendo el laparoscópico el que mejor resultado da y el que peor el tratamiento medico. Cuando valoramos los tratamientos puros (no asociados a técnicas de reproducción asistida, son los quirúrgicos los que obtienen mejores resultados, incluso en los estadios I y II.*

Palabras claves: Endometriosis. Esterilidad. Laparoscopia

Correspondencia: Dra. M. Jesús Saiz Eslava.
Servicio Obstetricia Ginecología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M^a Claret 167
08025 Barcelona.

Summary

Objectives: *We studied the different variables that could influence the gestation attainment in sterile patients with endometriosis.*

Material and methods: *We present a retrospective study of the period comprised between 1986-1996. Diagnostic or surgical laparoscopies were carried out in sterile patients. The patients in which a diagnostic of endometriosis was made were considered according to the approaches of the revised classification of the A.S.R.M. The minimum follow-up has been 3 years time.*

Results: *We performed 1394 laparoscopies in sterile patients finding 590 cases of endometriosis, what supposes 42.3% of incidence. The number of studied patients has been 484, being obtained 50.2% of gestations.*

Conclusions: *The age below 30 years favors the gestation. The years of sterility, influence negatively, but their paper is clinically not very relevant. The type of sterility (primary or secondary) doesn't seem to be a decisive factor. The presence of associate factors doesn't seem to have a relationship with the effectiveness of the treatment. Seemingly the endometriosis type I+II has a better pronostic than the severe cases, although in our study it doesn't reach significant value. The kind of treatment influences the results, being the laparoscopic one the best option and the worse the medical one. When we evaluate the pure treatments (not associated to assisted reproductive techniques.), we see that the surgical one produce better results, even in the endometriosis type I and II.*

Key Words: Endometriosis. Sterility. Laparoscopy

INTRODUCCIÓN

La endometriosis constituye, tras la miomatosis uterina, la patología más frecuente del sistema reproductivo de la mujer. La endometriosis se define por la presencia de estroma y glándulas endometriales funcionantes fuera de la cavidad uterina con o sin evidencia de ciclicidad menstrual. El endometrio ectópico tiene capacidad de crecer, infiltrar e incluso diseminarse de forma parecida al tejido maligno, pero sin cambios histológicos de malignidad. La endometriosis es una enfermedad no infecciosa con una respuesta similar de inflamación, fibrosis y formación de adherencias que pueden ser causa, efecto o ambos. La prevalencia (casos antiguos y nuevos) de endometriosis en la intervención quirúrgica es muy variable (0-50%) siendo más alta cuando el interrogatorio ginecológico es compatible con las manifestaciones clínicas de endometriosis, en cambio la incidencia (casos nuevos) es curiosamente baja, lo cual se explica por ser una enfermedad de larga evolución. La prevalencia es muy variable dependiendo del tipo de lesión (típica o atípica), del método diagnóstico (visualización directa o biopsia) y de la clínica (asintomáticas, infertilidad, etc.) del grupo estudiado. En mujeres asintomáticas la prevalencia se ha situado entre el 5% y el 25%. La frecuencia es superior si el grupo estudiado corresponde a mujeres estériles, estando entre un 25% y un 40%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo enero 1986- diciembre 1998, se estudiaron retrospectivamente las pacientes estériles a las que se les realizó una laparoscopia diagnóstica y/o quirúrgica. Las pacientes con endometriosis fueron agrupadas según los criterios de la clasificación revisada de la American Society Reproductive Medicine en el año 1985 (1). El tiempo mínimo de seguimiento fue de 3 años.

Las variables registradas han sido: 1) la edad; 2) el tiempo de esterilidad; 3) el tipo de esterilidad; 4) el estadio de la endometriosis; 5) factores asociados: factor masculino, factor femenino, endometriosis previa; 6) tratamiento realizado; 7) gestación; 8) técnicas de reproducción asistida.

Se realizaron 1394 laparoscopias diagnósticas en pacientes estériles. En 590 se diagnosticó endometriosis, con una incidencia del 42,3%. El número de pacientes estudiadas ha sido de 484, obteniéndose gestación en 243 (50,2%) y no gestación en 236 (48,8%), 5 de las pacientes se perdieron durante el seguimiento.

El estudio estadístico fue realizado mediante análisis bivariante, χ^2 para comparación de proporciones y t de Student para comparación de medias. Se considera $ES p < 0,05$. Los datos fueron analizados utilizando el programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versión 8.0 para windows.

RESULTADOS

Tasa de gestación en relación a la edad

La edad media de las pacientes fue de 32,07 años con un rango de 21 a 44 años. En pacientes < 25 años la tasa de gestación fue del 81,8 % (9/11), entre 25-34 años fue del 53,6% (193/360), entre 35-39 años del 39,6% (36/91), mientras que en > 40 años fue del 29,4% (6/17). Favoreciendo la edad inferior a 30 años la gestación (tabla 1 y figura 1), con una $p=0,006$.

Tasa de gestación en relación a los años de esterilidad

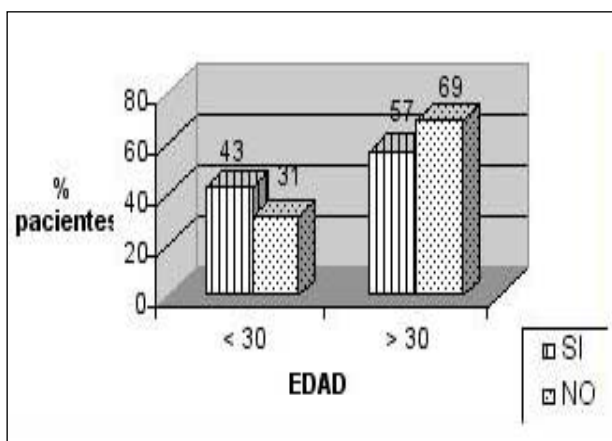
La media de años de esterilidad fue de 4,49 años, con un rango de 1 a 21 años. Cuando los años de esterilidad fueron < 2 años la tasa de gestación fue del 61,1% (11/18) (tabla 2). Los años de esterilidad, a medida que aumentan influyen negativamente, pero su papel es clínicamente poco relevante (figura 2).

Tabla 1

Tasa de gestación en relación a la edad

Edad	Nº total	Nº Gest.	% Gest.*
<25	11	9	81,8
25-34	360	193	53,6
35-39	91	36	39,6
<=40	17	5	29,4

* Tasa de gestación por pareja



Columna con rayas: gestantes. Columna con puntos: no gestantes

Figura 1

Distribución de pacientes por edad y gestación

Tabla 2

Tasa de gestación en relación a los años de esterilidad

Años esterilidad	Total	Nº Gest.	% Gest. *
<2	18	11	61,1
2-<4	214	113	52,8
4-<6	128	65	50,7
>=6	114	52	45,6

* gestación por pareja

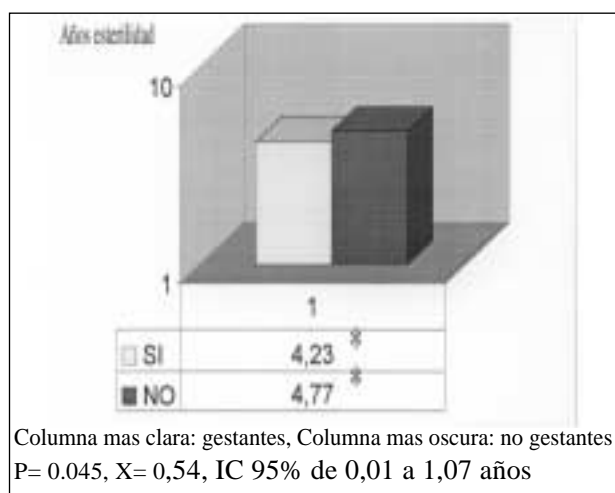


Figura 2

Distribución de pacientes por años de esterilidad y gestación

Tasa de gestación en relación al tipo de esterilidad

No parece ser un factor determinante, en pacientes con esterilidad primaria la tasa de gestación fue de un 61,10% (217/424) mientras que en pacientes con esterilidad secundaria fue del 47,20% (26/55) (tabla 3).

Tabla 3

Tasa de gestación en relación al tipo de esterilidad

Tipo de esterilidad	Nº Total	Nº Gest.	% Gest.
Primaria	424	217	51,1%
Secundaria	55	26	47,2%*

* $p=0,668$

Tasa de gestación en relación a los factores asociados

La presencia de factores asociados no parece tener una relación con la eficacia del tratamiento (tabla 4 y 5).

Tabla 4

Tasa de gestación en relación a los factores asociados

Factores asociados	Total	Nº Gest.	% Gest.*
Sin	105	49	46,7
Factor masculino	212	107	50,5
Factor femenino	82	49	59,8
Endometriosis previa	80	38	47,5

* Gestación por pareja

Tabla 5

Tasa de gestación y factores asociados

Factores asociados	Total	Nº Gest.	% Gest.*
Sin	105	49	46,7
Con	374	194	51,8

* Tasa de gestación por pareja

Tasa de gestación en relación al estadio

Valorando la tasa de gestación de cada estadio, observamos que aparentemente el estadio I+II se dan mayores tasas de gestación , aunque en nuestro estudio no alcanza la significación estadística. (tabla 6 y figura 3).

Tabla 6

Tasa de gestación en relación al estadio

Estadio	Total	Nº Gest.	% Gest.*
Est. I	339	176	51,9
Est. II	59	33	55,9
Est. III	60	26	43,3
Est. IV	21	8	38

* Gestación por pareja

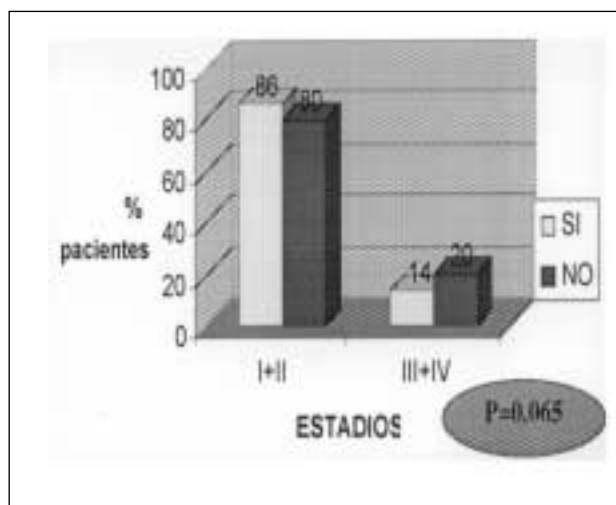


Figura 3

Columna más clara: gestantes, Columna más oscura: no gestantes

Tasa de gestación en relación a el tratamiento

El tipo de tratamiento influye en el pronóstico, siendo el laparoscópico el que mejor resultado da y el que peor el tratamiento médico. (tabla 7 y figura 4). Cuando valoramos los tratamientos puros (no asociados a TRA), son los quirúrgicos los que obtienen mejores resultados, incluso en los estadios I Y II. (tabla 8 y 9).

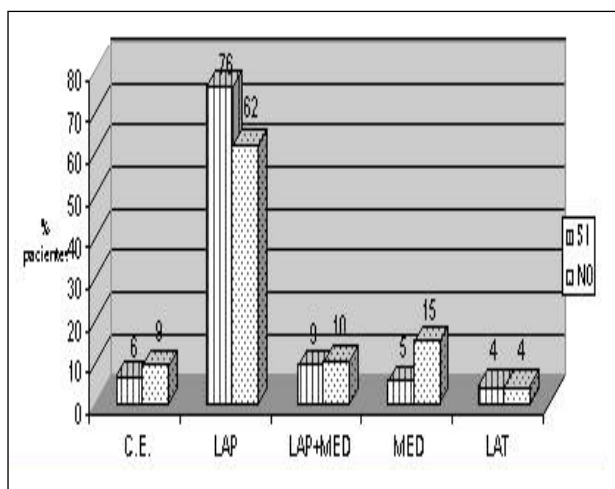
Tasa de gestación en relación a la T.R.A.

La tasa de gestación para la inseminación artificial conyugal intrauterina (IACI) es de 41,6% por paciente (74/178), para la inseminación artificial donante intrauterina (IADI) es del 56,6% (43/76), para la inseminación artificial donante paracervical (IADP) es del 69,2% (27/39) y para la fecundación in vitro (FIV) es del 31% (44/142) (tabla 10). Hay que decir que nosotros realizamos IADI sólo cuando ha fracasado previamente la práctica de 6 ciclos de IADP.

Tabla 7

Tasa de gestación en relación al tratamiento

Tratamiento	Total	Nº Gest.	% Gest.*
C.E.	36	15	41,7
LAP.	332	185	55,7
LAP + Médico	47	23	48,9
Médico	48	13	27,1
LAT.	16	7	43,8



Columna con rayas gestantes. Columna con puntos: no gestantes. C.E.: conducta expectante, LAP: laparoscopia, LAP+MED: laparoscopia + tratamiento médico, MED: tratamiento médico, LAT: laparotomía

P= 0,004

Figura 4

Tasa de gestación y tratamiento

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 15% de las parejas son consideradas como estériles en la población general, alrededor de un 10% presentan endometriosis como única causa demostrable de esterilidad (2). La incidencia de endometriosis en mujeres estériles es superior a la población normal, y alcanza a un 20-50%. En nuestro estudio el 42,3% de las mujeres estériles estudiadas tiene endometriosis, detectándose en un reciente estudio realizado por Matorras (3) un 32% de endometriosis en mujeres con maridos azoospermicos.

Se han propuesto muchos mecanismos por los que la endometriosis puede provocar esterilidad. Ya que la clasificación actual de la endometriosis no incluye factores relacionados con la esterilidad sería conveniente dividir los casos en: a) Aquellos con alteraciones anatómicas que impiden la liberación, el transporte y la unión de los gametos (obstrucción tubárica, adherencias, grandes endometriomas, etc.) (2-4). b) Mujeres estériles con implantes endometriósicos que no tengan un obstáculo mecánico. En este grupo es más difícil establecer una relación causa-efecto, pero se invocan factores inmunológicos. (5)

Existen discrepancias cuando se comparan los resultados del tratamiento. Estas discrepancias se deben a la ausencia de una clasificación adecuada, la falta

Tabla 8

Tasa de gestación espontánea tras tratamiento

Tratamiento	Total	Nº Gest.	% Gest.*Tº Medio**
C.E.	9	6	66,6
LAP.	131	75	57,2
LAP + Médico	21	8	21
Médico	13	4	25
LAT.	8	5	62,5

C.E.: conducta expectante. LAP: laparoscopia, LAT: laparotomía
* gestación por pareja
** meses

Tabla 9

Tasa de gestación espontánea tras tratamiento laparoscópico

Estadio	Total	Nº Gest.	% Gest. *
Est. I	107	66	61,6
Est. II	9	6	66,6
Est. III	10	3	30
Est. IV	5	0	0

* Gestación por pareja

de estudios prospectivos, la existencia de múltiples modalidades de tratamiento y el carácter multifactorial de la enfermedad. Con relación a los tratamientos médicos hay que recordar que no han demostrado un incremento de las gestaciones tras su utilización y lo que si producen es una imposibilidad de embarazo durante los meses que se aplican (6, 7). Nuestros resultados cuando valoramos el tratamiento médico realizado en estas pacientes es de un 27,1% en la tasa de gestación frente a un 55,7% cuando se realiza un tratamiento quirúrgico.

Recientemente, en un ensayo aleatorizado llevado a cabo por Marcoux y cols (8), se puso de manifiesto que la resección o ablación laparoscópica de una endometriosis mínima y leve mejoró la fecundidad en mujeres estériles. A pesar de que este estudio proporciona las mejores pruebas disponibles hoy día sobre el tratamiento quirúrgico de la endometriosis mínima y leve en las pacientes estériles, hay quien se pregunta si sus resultados son válidos y pueden generalizarse. La fecundidad mensual después de la cirugía sigue siendo más baja que la tasa prevista en mujeres fértiles. Indudablemente este estudio estimula la tendencia a tratar la endometriosis superficial en el momento de la laparoscopia diagnóstica.

Se ha de citar también un estudio similar realizado

Tabla 10

Tasa de gestación en relación a la Técnica de Reproducción Asistida

T.R.A	Total	Nº Gest.	% Gest.*
IACI	178	74	41,6
IADI	76	43	56,6
IADP	39	27	69,2
FIV	142	44	31

Artificial Donante Intrauterina, IADP: Inseminación Artificial Donante Paracervical, FIV: Fecundación In Vitro
* Tasa de gestación por pareja

por el grupo italiano de Parazzini (9), entre 101 mujeres, en el que la tasa de gestaciones fue del 20% en el grupo tratado y del 22% en el grupo de diagnóstico después de un año de seguimiento. Este estudio se diferencia del canadiense en que las mujeres tienen una mayor duración de la esterilidad y una enfermedad más extendida, pero además por el número de pacientes tratadas que es menor.

El tratamiento quirúrgico en los estadios III y IV aumenta la fecundidad con respecto a la conducta expectante (10, 11), la elección de la vía quirúrgica dependerá de la experiencia del cirujano, ya que los resultados globales son equiparables.

Los tratamientos de reproducción asistida, tanto las inseminaciones con estimulación ovárica controlada como la fecundación in vitro, parecen eficaces en mujeres con endometriosis. En dos estudios randomizados (12, 13) donde se compara el no tratamiento con la inducción de la ovulación y la inseminación artificial se encuentra un aumento de la tasa de gestación con este último proceso, según nuestra experiencia. En mujeres con endometriosis tratadas previamente con cirugía y a las que posteriormente se les realiza ciclos de inseminación artificial considerando tanto las conyugales como las de donante obtenemos una tasa de gestación del 51% por pareja, así como un 31% por pareja en las que realizamos fecundación in vitro.

Pero respecto a la fecundación in vitro en pacientes con endometriosis hay controversia, si bien hay trabajos que indican que las tasas de implantación y gestación en mujeres con endometriosis son similares a las de otras mujeres con otras causas de esterilidad (13); originalmente se ha pensado que la tasa de gestación es menor entre las mujeres con endometriosis severa, pareciendo esto estar relacionado con las alteraciones anatómicas que distorsionan la pelvis más

que con la enfermedad per se, tal y como lo demuestran los diferentes trabajos que evidencian la diferencia de resultados tras el paso de la obtención de los ovocitos por vía laparoscópica a la obtención por vía transvaginal bajo control ecográfico (14-16). La presencia de endometriomas también parece que decreta las tasas de éxito de la fecundación in vitro, pero no se ha publicado ninguna evidencia cierta de dicho efecto (13). Finalmente se ha sugerido que en la endometriosis moderada podría haber una mayor tasa de gestación si la fecundación in vitro se realiza después de su tratamiento farmacológico. En un estudio aleatorio en el que 67 mujeres con endometriosis severa fueron randomizadas entre realizar una fecundación in vitro con gonadotrofinas solas o tras la administración previa de análogos de la GnRH durante seis meses previos a la administración de las gonadotrofinas, se encontró una tasa de gestación significativamente mayor en el grupo de agonistas de la GnRH.(17). Hemos de valorar también que en los protocolos largos de fecundación in vitro, se administra un agonista de la GnRH de forma rutinaria durante dos semanas antes de la administración de las gonadotrofinas, obteniendo una tasa de gestación significativamente mayor que con el uso solo de gonadotrofinas solas (18). Por lo comentado anteriormente todavía no hay ningún estudio que compare la administración durante dos semanas de un análogo de la GnRH con la administración del mismo tratamiento durante seis meses antes de la estimulación de la ovulación en mujeres con endometriosis. No existen tampoco estudios que comparen las técnicas de reproducción asistida con la cirugía como tratamiento inicial en la mujer estéril con endometriosis, sin embargo la fecundación in vitro si parece ser más efectiva que la cirugía iterativa (19). Como conclusión, según nuestra experiencia, la cirugía laparoscópica parece ser el tratamiento de elección en las pacientes con endometriosis y esterilidad, la laparoscopia permite el diagnóstico cierto de la enfermedad, el estadiaje de la misma y al mismo tiempo ofrece la posibilidad del tratamiento endoscópico en el mismo acto si la severidad de la enfermedad nos lo permite.

BIBLIOGRAFÍA

1. **The American Fertility Society.:** Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
2. **Pellicer A, Oliviera N, Ruiz A y cols.:** Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: An analysis reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10:91.

3. **Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI et al.:** Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76(5):923-928.
4. **Kaplan CR, Eddy CA, Olive DL, Schenken RS.:** Effects of ovarian endometriosis on ovulation in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:40-4.
5. **Balasz J, Creus M, Fábregues F et al.:** Pentoxifyline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis : a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-50.
6. **Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P.:** Ovulation Suppression for Endometriosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 1998 ,4, Update Software, Oxford.
7. **Mori H, Taketani Y, Uemura T, Miyake , Tango T.:** Rates of endometriosis recurrence and pregnancy 1 year after treatment with intranasal buserelin acetate (Suprecur) (a prospective study). *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:153-164.
8. **Marcoux S, Maheux R, Berube S.:** Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-22.
9. **Parazzini F.:** Ablation of lesions or no treatment in minimal-mid endometriosis in infertile women: a randomised trial . *Hum Reprod* 1999; 14:1332-1334
10. **Telimaa S.:** Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacies in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:872-876
11. **Tanbo T, Omland A, Dale P.O. and Abyholm T.:** In vitro fertilization - embryo transfer in unexplained infertility and minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74, 539-543
12. **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
13. **Dokras A, Olive DL.:** Endometriosis and assisted reproductive technologies. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 687-698
14. **Chillik CF, Acosta AA, García JE, et al.:** The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 44, 56-61
15. **Inoue M, Kobayashi Y, Honda I, Awaji H, Fujii A.:** The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 278-282
16. **Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleb A, Olive DL, Jones EE.:** The effect of endometriosis, results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607
17. **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
18. **Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.:** The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888-796
19. **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. *Fertil Steril* 1996; 65:791-795