

Resultados de las técnicas de Fecundación in Vitro en pacientes con endometriosis

Assisted reproduction techniques (in Vitro Fertilization) results in patients with endometriosis

Prieto Sánchez L*, Carmen Cuadrado Mangas C*, Ordás Santo Tomás J, González González A

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Departamento de Fertilidad. Hospital Universitario La Paz. 28046 Madrid, España.

Resumen

La endometriosis es una de las enfermedades más frecuentes del sistema reproductor femenino. Se caracteriza fundamentalmente por dolor y esterilidad. Con frecuencia, en estas pacientes son necesarias técnicas de reproducción asistida (TRA) para conseguir un embarazo. OBJETIVO: Analizar los resultados de los TRA en nuestro servicio, en pacientes diagnosticadas de endometriosis. DISEÑO: Estudio retrospectivo con 318 pacientes, 75 del grupo endometriosis y 243 del grupo control (esterilidad de causa tubárica), vistas en el servicio de esterilidad de nuestro hospital entre 1999 y 2003. Las pacientes fueron sometidas a una TRA (FIV / ICSI) según los protocolos de nuestro servicio. VARIABLES PRINCIPALES: Para evaluar el objetivo principal del estudio, analizamos las tasas de gestación, (por ciclo, por punción y por transferencia), de fecundación e implantación. Para analizar los resultados utilizamos el programa informático SPSS 9.0. RESULTADOS: No obtuvimos diferencias significativas ($p > 0,05$) en las tasas de gestación, fecundación e implantación entre ambos grupos. Tampoco cuando lo dividimos por grupos de edad (< 37 años y > 37). Solo encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) en el número de embriones transferidos, siendo la tendencia a transferir más en el grupo de endometriosis, en el número de folículos (mayor en el grupo endometriosis), y la cifra de estradiol (mayor en grupo control) el día de la inyección de la hCG. CONCLUSION: aunque existen estudios que encuentran que la endometriosis influye negativamente en los resultados de la FIV, otros no encuentran diferencias cuando se comparan con pacientes sometidos a FIV por otras causas de esterilidad. Con los protocolos y pautas de tratamiento utilizados en nuestro servicio, nosotros tampoco obtuvimos diferencias significativas en los resultados de los TRA en las pacientes con endometriosis, lo que demuestra que estas pautas son eficaces para el tratamiento de la esterilidad en pacientes con endometriosis.

Correspondencia: Dra. Laura Prieto Sánchez
C/ Cerro del Castañar nº 70, 1º III izda
28034 Madrid

Palabras clave: Endometriosis. Esterilidad. Técnicas de reproducción asistida. Fecundación in vitro.

Summary

Endometriosis is one of the most frequent diseases of the female reproductive system. It is mainly characterized by pain and sterility. Assisted reproduction techniques (ART) are frequently required in these patients to achieve a pregnancy. AIM: To analyze the ART results in our department in patients diagnosed with endometriosis. DESIGN: Retrospective study with 318 patients, 75 from the endometriosis group and 243 from the control group (tubal sterility), treated in our hospital's sterility departments between 1999 and 2003. The patients were subjected to an ART (IFV / ICSI) according to our department protocols. MAIN VARIABLES: In order to evaluate the main aim to the study, gestation (per cycle, per puncture and per transfer) fertilization and implantation rates were analyzed. Statistical package SPSS 9.0 was used to analyze the result. RESULTS: No significant differences were obtained ($p > 0,05$) in gestation, fertilization and implantation rates between both groups. Nor were significant differences found when divided by age groups (< 37 and > 37 years of age). Significant differences were only found ($p < 0,05$) in the number of transferred embryos (the trend being for more transfer in the endometriosis group), in the number of follicles (greater in the endometriosis group), and in the amount of estradiol (greater in the control group) on the day of the hCG injection. CONCLUSION: Although there are studies that find that endometriosis negatively affects results in IVF, other studies do not find differences when compared with patients subjected to IVF for sterility by other causes. With the treatment protocols and regimens used in our department, we did not obtain significant differences either in the ART results in endometriosis patient, which demonstrates that these regimens are effective for treating sterility in patients with endometriosis.

Key word: Endometriosis. Sterility. Assisted reproduction techniques. In vitro fertilization.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define por la presencia de estroma y glándulas endometriales funcionantes fuera de la cavidad uterina. Constituye tras la miomatosis la patología más frecuente del sistema reproductor femenino. El endometrio ectópico tiene capacidad de crecer, infiltrar e incluso diseminarse de forma similar 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 (9).

Clásicamente la endometriosis se ha dividido en dos grandes tipos; la adenomiosis, que se caracteriza por la presencia de focos ectópicos de endometrio en el espesor del miometrio, y la endometriosis propiamente dicha, que incluye al endometrio ectópico existente en cualquier otra localización del organismo. Sin embargo, en la actualidad se habla de tres tipos clínico-evolutivos diferentes de enfermedad (8, 1).

* Endometriosis ovárica: la de comportamiento más benigno y mejor pronóstico. Histológicamente se caracteriza por presentar escaso epitelio glandular y estroma, con abundante infiltrado inflama-

torio (tanto agudo como crónico), fibrosis y presencia de siderófagos (2-4).

- * Endometriosis peritoneal: peor pronóstico que la anterior pero mejor que la endometriosis infiltrativa profunda. Se caracteriza por la ausencia de infiltrado inflamatorio y siderófagos, presentando abundante fibrosis e hiperplasia mesotelial (5,6).
- * Endometriosis infiltrativa profunda: la de peor pronóstico y la que menos responde al tratamiento médico. Son lesiones nodulares en el espesor del miometrio o de las estructuras anejas de soporte uterino, que se caracterizan por abundante epitelio glandular, estroma y células musculares lisas hipertrofiadas a su alrededor. No existe infiltrado inflamatorio ni fibrosis. Se diferencia de la adenomiosis clásica en que, a diferencia de esta, donde el endometrio ectópico intramiometrial parece proceder por invaginación del endometrio eutópico intracavitario, en la endometriosis infiltrativa profunda, los nódulos endometriósicos, con ausencia de conexión con el endometrio eutópico y alejados con frecuencia de la unión endometriometrial, parecen proceder de una endometriosis peritoneal. Sería pues un paso más avanzado

de una endometriosis peritoneal, con infiltración de "fuera hacia adentro" de estructuras como útero, tabique recto-vaginal o fondo de saco de Douglas, entre otras (7).

Epidemiología

La prevalencia de la endometriosis es muy variable, dependiendo del tipo de lesión (típica o atípica), del método diagnóstico (visualización directa o biopsia) y de la clínica (asintomática, infertilidad, dolor...) del grupo estudiado. Entre las mujeres de edad fértil se sitúa en torno al 5-25%, prevalencia que aumenta al 25-40% cuando el grupo estudiado corresponde a mujeres estériles (9).

Predomina en mujeres de raza blanca, y aparece con mayor frecuencia en la franja de edad entre los 30 y 40 años, siendo rara antes de la menarquia y después de la menopausia. En la endometriosis parece haber un componente hereditario, que podría corresponder con un patrón de herencia poligénica multifactorial. También hay evidencias de una mayor incidencia de la enfermedad en mujeres con anomalías anatómicas del aparato genital, quizás secundario a la menstruación retrógrada (1).

Etiopatogenia

Son muchas las teorías que se han propuesto para explicar el origen de la endometriosis, que se pueden agrupar en dos grandes categorías: por diseminación de células endometriales y por metaplasia.

A favor de las primeras están los hechos de que la enfermedad es más frecuente en mujeres con flujo menstrual retrógrado, como mujeres con anomalías funcionales o anatómicas que supongan un obstáculo a la salida del flujo menstrual, mujeres con menstruaciones abundantes y/o prolongadas, y a que la localización más frecuente de las lesiones se sitúa en las zonas que normalmente baña el reflujo menstrual, como los ligamentos uterosacros, ovarios y fondo de saco de Douglas. Sin embargo, muchas mujeres presentan menstruación retrógrada y no todas sufren endometriosis; podría haber factores genéticos o inmunológicos que influyan sobre la susceptibilidad de la enfermedad. Otras localizaciones como en pulmón, sistema nervioso central, cicatriz de cesárea, episiotomía...podrían explicarse por la diseminación linfática o hematogena de las células endometriales o por extensión directa.

A favor de la transformación de epitelio celómico en glándulas de tipo endometrial están los hechos de que se han comunicado casos de endometriosis en ni-

ñas prepúberes, en mujeres que nunca han menstruado e incluso en varones y que la endometriosis se ha descrito en lugares tan poco frecuentes como muslo, rodilla..., donde es imposible que llegue el flujo menstrual retrógrado.

En la actualidad se acepta que en la etiopatogenia de la endometriosis todos estos mecanismos podrían contribuir y, probablemente, el grado en que cada uno contribuye varíe en cada paciente. Las células endometriales se pueden diseminar por medios mecánicos, o podrían originarse por metaplasia, y los factores genéticos o inmunológicos de cada individuo influirían sobre la progresión de la enfermedad (1-16).

Clínica

La endometriosis se caracteriza fundamentalmente por dolor y esterilidad. Los trastornos menstruales como spotting intermenstrual, hipermenorrea, hemorragias uterinas disfuncionales, y los síntomas derivados de otras localizaciones atípicas, completan el espectro clínico.

Con respecto al tema que nos interesa, la esterilidad asociada a la endometriosis, es aún discutible el mecanismo mediante el cual la endometriosis afecta a la fertilidad.

En la endometriosis moderada-severa (grados III y IV) no hay duda de que los factores de índole mecánico ejercen un efecto negativo sobre la fertilidad. De hecho, el tratamiento quirúrgico de la endometriosis severa produce un marcado aumento de la fertilidad al restituir la anatomía alterada de la pelvis, y el tratamiento médico tiene muy poco que ofrecer a las pacientes estériles con endometriosis severa (17).

Más discutido es la relación entre la endometriosis mínima o leve (grados I y II) e infertilidad. Diversas evidencias apoyan que, efectivamente, la endometriosis de mínima a leve afecta negativamente a la fertilidad. En primer lugar, se ha demostrado una disminución en las tasas de embarazo en mujeres con endometriosis. Por otro lado, se diagnostica endometriosis por laparoscopia en una proporción más alta de mujeres estériles que de mujeres fértiles. Se han postulado diversos mecanismos por los que la endometriosis mínima o leve puede afectar a la fertilidad (10). Una menor calidad del ovocito o embrión por una disfunción ovulatoria, una hiperproducción de prostaglandinas por los implantes, un aumento en la activación de los macrófagos peritoneales, podrían, entre otros, explicar la menor calidad embrionaria y menor tasa de implantación en las mujeres con endometriosis, que se reflejaría en menores tasas de embarazo (18).

En resumen, en las mujeres con endometriosis, el crecimiento ovocitario y su maduración están alterados, lo que produce embriones de peor calidad, con menor capacidad de implantación. Sin embargo, la complejidad en la etiología de la infertilidad asociada a la endometriosis menor, hace que exista una mayor controversia en el tratamiento de la esterilidad en estas mujeres y en los resultados de las distintas técnicas empleadas. Mientras que el tratamiento médico tiene muy poco que ofrecer en las mujeres con endometriosis mayor, este pudiese tener alguna aplicación en la endometriosis menor, donde el tratamiento quirúrgico de los focos de endometriosis leve produce un incremento mínimo en las tasas de embarazo en relación al tratamiento conservador.

La inducción de la ovulación con clomifeno, el uso de gonadotropinas asociado o no a inseminación intrauterina y las técnicas de fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática (ICSI), son terapéuticas que han demostrado su eficacia en las pacientes con endometriosis (19). Ya hemos comentado cómo el tratamiento quirúrgico de la endometriosis severa produce un marcado aumento de la fertilidad, al restituir la anatomía alterada de la pelvis. Sin embargo, la destrucción quirúrgica de los focos de endometriosis leve produce un mínimo aumento de las tasas de embarazo en relación al tratamiento conservador. Cuando el tratamiento de la endometriosis fracasa, la aplicación de técnicas de reproducción asistida ofrece una alta tasa de éxito. Es más, en las mujeres mayores de 35 años, no es conveniente demorar la indicación de una técnica de reproducción asistida, por lo que no se indica el tratamiento de la endometriosis, sino que se recurre directamente a la reproducción asistida. A veces se intenta una serie de ciclos de estimulación de la ovulación asociada a inseminación intrauterina, sin embargo, muchos autores recomiendan recurrir directamente a las técnicas de FIV o ICSI (1,-22).

Y aquí llega el debate; ¿son inferiores los resultados de la reproducción asistida en las pacientes con endometriosis?; ¿cómo influye la endometriosis sobre la reproducción asistida?. Respecto a la FIV en pacientes con endometriosis, hoy en día 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, otros sugieren un peor resultado en las técnicas de FIV en estas pacientes, por el efecto deletéreo que pudiese ejercer la endometriosis en la receptividad endometrial y el desarrollo del embrión.

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue analizar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (FIV e ICSI) en nuestro servicio, en base a los protocolos y pautas de tratamiento seguidas en este, en pacientes diagnosticadas de endometriosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo con 318 pacientes distribuidas en dos grupos. Un grupo de 75 pacientes diagnosticadas de endometriosis tras laparoscopia con o sin biopsia, en el que se incluían pacientes con distintos grados de enfermedad (70 con grados I-II, 4 con grado III y 1 paciente con grado IV), y un grupo control de 243 pacientes con esterilidad de causa tubárica, rechazándose aquellas pacientes con otras causas de esterilidad o esterilidad de causa desconocida.

Las pacientes fueron sometidas en nuestro centro a una técnica de reproducción asistida (FIV o ICSI) entre los años 1999 y 2003, ambos inclusive. Se empleó el protocolo largo con análogos de GnRH en 61 pacientes del grupo de endometriosis y en 214 del grupo control (tabla 1). En 12 pacientes del grupo de endometriosis y en 25 del grupo control se empleó el protocolo corto con antagonistas (tabla 2). Como tratamiento utilizamos alfa-FSH (22 pacientes en el grupo de endometriosis y 110 en el grupo control), beta-FSH (45 y 102, respectivamente), FSH urinaria (6 y 26, respectivamente) y gonadotropina menopáusica humana (1 y ninguna, respectivamente) (23) (tabla 3)

Para evaluar el objetivo principal del estudio (resultados de las técnicas de FIV o ICSI en nuestras pacientes con endometriosis) analizamos las tasas de gestación (por ciclo, por punción y por transferencia) y las tasas de fecundación e implantación.

Otros datos que recogimos para evaluar los distintos factores que pueden influir en los resultados de estas técnicas fueron el estradiol y FSH basales (día 3 del ciclo), el tipo de frenaje utilizado, las dosis necesarias de FSH para la estimulación, el estradiol y número de folículos el día de la inyección de la hCG y el número de ovocitos y embriones conseguidos. Para el estudio analítico de los datos utilizamos los test de Chi cuadrado y la t de student. Se utilizó el programa informático SPSS 9.0.

Tabla 1

Protocolo con análogos en ciclo largo en las técnicas de FIV en el Hospital de La Paz

PAUTA DE TRATAMIENTO EN FIV CON ANÁLOGOS EN CICLO LARGO

MUJER

1. Día 20-22 del ciclo:

- a) Iniciaré tratamiento con Decapeptil 0.05 mg/día sc durante 14-21 ininterrumpidamente.
b) En caso de usar Synarel, comenzará con 1 ó 2 pulverizaciones/día (en cada orificio nasal cada 12 horas) durante 14-21 día ininterrumpidamente.

2. Volverá a control tras haber cumplido un mínimo de 14 días de tratamiento. Ese día se realizará análisis de estradiol antes de las 8,30 h, y posteriormente será vista en consulta, donde se le realizará una ecografía y se pautará el tratamiento de estimulación ovárica con gonadotropinas (150-300 UI), indicando un nuevo control con estradiol y ecografía 6,7,8 o incluso 9 días después.

3. En la segunda consulta, y en función de los resultados ecográficos, se podrá programar la punción folicular siempre que existan mas de 3 folículos de 18 mm y menos de 15 folículos, administrando 5000 UI o 10000 UI de HCG (en función de la cifra de estradiol) a las 21, 21.30 ó 22 h, para poder realizar la recogida de ovocitos 36 horas después, por la mañana.

4. Se mandará comenzar con la progesterona micronizada la misma noche de la punción.

VARÓN

Tomará 1 gr de Zitromax o Vinzan oral el día del primer control de la mujer. Las últimas relaciones sexuales serán de 3 a 5 días previos a la punción folicular.

RESULTADOS

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, con una media de 34 años. La media de días de estimulación fue similar en ambos grupos (10,3 días). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de estradiol, E2, (55,3 pg/ml en el grupo de endometriosis vs 48,8 pg/ml en el grupo control) y FSH basal (6,13 UI/l vs 6,36 UI/l, respectivamente), ni en el número de folículos el día de frenaje (2,6 en grupo endometriosis y 2,77 en el control). En cambio, sí encontramos diferencias significativas en el número de folículos conseguidos el último día (día de la inyección de la hCG), con una media de 9,5 en el grupo de endometriosis y 5,6 en el grupo control ($p < 0,05$) y en la cifra de estradiol del último día (1321 pg/ml en el grupo de endometriosis vs 1668 pg/ml en el grupo control, $p < 0,05$).

Tampoco obtuvimos diferencias significativas en las dosis iniciales (el 52,1% de las pacientes del grupo de endometriosis necesitaron dosis iniciales de

Tabla 2

Protocolo con antagonistas en ciclo corto en las técnicas de FIV en el Hospital de La Paz

PAUTA DE TRATAMIENTO EN FIV CON ANTAGONISTAS EN CICLO CORTO

MUJER

1. Día 2 ó 3 del ciclo: Inicio del tratamiento con gonadotropinas, 150 UI (si normoovuladoras), 200 UI o incluso 300 UI/día durante 5 ó 6 días.

2. Primer control ecográfico después de 5 días, máximo 6, de tratamiento. Si folículos mayores de 13 mm, además de las gonadotropinas se pautará el inicio con antagonistas, en dosis de 0.25 mg/día, o dosis única de 3 mg/día, manteniendo en el primer caso la administración hasta el día de la HCG. Si folículos mayores de 16-18 mm, se procede a la administración de HCG u Ovitrelle. Si los folículos son menores de 15-16 mm, calcular el aumento del diámetro folicular a 2 mm/día y pautar el día de la inyección de HCG. 36 h después se realizará la punción folicular. Imprescindible valorar el estradiol para saber la conducta a seguir.

3. En pacientes con SPCO se hará pretratamiento con anti-conceptivos, y también en aquellos casos que vienen pasados los 2 primeros días de la regla, y para ello se administrará el anticonceptivo haciendo coincidir la última pastilla en domingo. Después de 4 días sin tratamiento (L, M, X y jueves) se inicia el viernes la administración de 150 UI de rFSH hasta el miércoles, que se hará el primer control ecográfico, y probablemente se podrá pautar el día del inicio de la administración del antagonista.

4. En caso de bajas respondedoras con ciclos previos con escasos resultados, se añadirá preparados que contengan LH, ya sean urinarios (HMG o Menopur) o bien LH recombinante.

VARÓN

Tomará 1 gr/día de Zitromax o Vinzan el primer día de control de la mujer. Las últimas relaciones sexuales serán de 3 a 5 días previos a la punción folicular.

Tabla 3

Distribución de las pacientes y protocolos de tratamiento en nuestro estudio

	Grupo endometriosis	Grupo control	Total pacientes
Nº de pacientes	75	243	318
Largo-agonistas	61	214	275
Corto-antagonistas	12	25	37
Alfa-FSH	22	110	132
Beta-FSH	45	102	147
FSH urinaria	6	26	32
Gonadotropina menopáusica humana	1	0	1

FSH > 200 UI frente al 47% del grupo control) y totales (2446 UI frente a 2319 UI, respectivamente) de FSH que se necesitaron en ambos grupos para la estimulación, y en el número de ovocitos obtenidos y fecundados (5,92 y 5,77, respectivamente). Con respecto al número de embriones, sí encontramos que la tendencia era a transferir un mayor número en las pacientes con endometriosis que en los controles, con una diferencia estadísticamente significativa (2,11 en el grupo de endometriosis vs 1,41 en el grupo control, $p < 0,05$).

En cuanto a las tasas de fecundación obtenidas por ambas técnicas (FIV e ICSI), tasa de implantación y tasa de gestación, tanto por ciclo como por punción y por transferencia, no obtuvimos diferencias significativas, con valores muy similares en ambos grupos. La tasa de fecundación en los casos de FIV fue del 67% en el grupo de endometriosis y del 68% en el grupo control. En los casos de ICSI obtuvimos unos valores del 68% en el grupo de endometriosis y 66% en el control. La tasa de implantación en ambos grupos fue del 17%, y las tasas de gestación, que fueron analizadas por ciclo (25% en el grupo de endometriosis vs 23% en el grupo control) por punción (29% en grupo endometriosis vs 27% en el control) y por transferencia (33% vs 32%, respectivamente), fueron muy similares. (Gráfico 1)

Cuando lo analizamos por grupos de edad, menor o igual a 37 años y mayores de 37 años, los resultados siguen siendo muy parecidos en ambos grupos. Este análisis por subgrupos de edad sólo lo realiza-

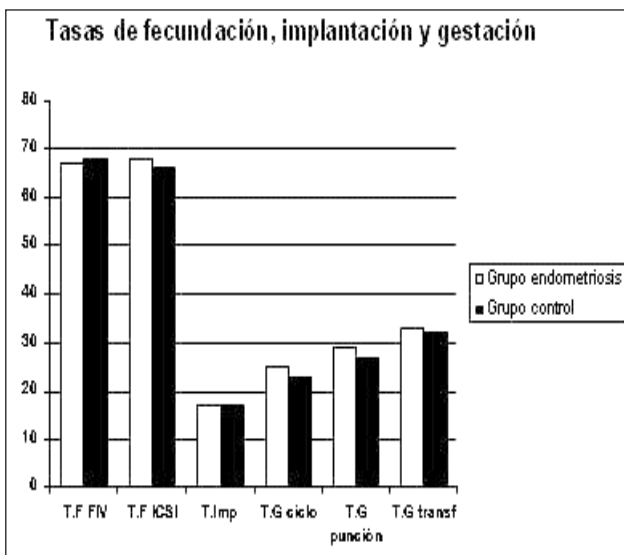


Gráfico 1

Tasas de fecundación, implantación y gestación

mos para las tasas de mayor relevancia en la práctica clínica. La tasa de gestación por punción en ≤ 37 años fue del 29,03% en el grupo de endometriosis y del 27,84% en el grupo control, y la tasa de gestación por transferencia en el grupo de endometriosis del 30,51% y en el control del 31,97%, en ambos casos con una $p > 0,05$.

Para el grupo de edad > 37 años, los resultados fueron los siguientes: tasa de gestación por punción 12,50% en el grupo de endometriosis y 11,54% en el control ($p > 0,05$), y la tasa de gestación por transferencia, 33% en el grupo de endometriosis y 16,67% en el control ($p > 0,05$).

El porcentaje de gestaciones únicas en el grupo de endometriosis fue del 75% y 66,6% en el grupo control, y múltiples, del 25% y 33,3%, respectivamente, sin diferencias significativas. (Gráfico 2)

Los resultados se recogen en la tabla 4.

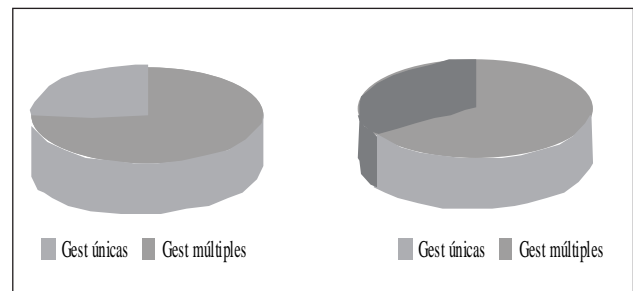


Gráfico 2

Distribución de las gestaciones únicas y múltiples en ambos grupos

DISCUSIÓN

En la endometriosis, la esterilidad es un problema no sólo frecuente, sino de gran importancia al afectar fundamentalmente a la mujer en edad fértil.

Los mecanismos por los que la endometriosis produce infertilidad han sido hasta hoy tema de debate. En los estadios moderados-severos, la distorsión anatómica provocada por la enfermedad puede explicar la infertilidad en estas pacientes. De hecho, en ellas, la restitución quirúrgica de la anatomía alterada de la pelvis produce un marcado aumento de la fertilidad (17). En la endometriosis de mínima a leve, una alteración en el desarrollo folicular, una disfunción ovocitaria o defectos en la implantación embrionaria podrían explicar en parte la esterilidad en estos casos (18,25). Sin embargo, a pesar de las diversas hipótesis planteadas, aún no está claro cuál o cuales son los

Tabla 4
Resultados

	Endometriosis	Control	Valor de p	Intervalo de confianza (95%)
Edad	34,11+/-3,09	33,82+/-3,15	0,49	(-0,53-1,11)
Total días estimul.	10,35+/-2,2	10,32+/-2,06	0,92	(-0,53-0,59)
E2 basal	55,3+/-32,7	48,8+/-24,3	0,086	(-0,93-13,87)
FSH basal	6,13+/-3,01	6,36+/-2,23	0,5	(-1,03-0,57)
% casos con E2 basal >60	38,5	21.	0,15	
% casos con FSH basal >10	7,7	4,2	0,32	
Folículos día frenaje	2,6+/-2,0	2,77+/-2,2	0,6	(-1,11-0,62)
Folículos último día	9,52+/-6,41	5,64+/-5,07	0,0001	(2,47-5,29)
Último estradiol	1321+/-765	1668+/-1034	0,005	(-587-(-106))
Dosis inicial FSH >200	52,1	47	0,44	
UI totales FSH	2446+/-865	2319+/-756,6	0,27	(-101-355)
Nº ovocitos	5,92+/-3,23	5,77+/-6,19	0,83	(-1,3-1,6)
Nº embriones transferidos	2,11+/-1,0	1,41+/-1,3	0,0001	(0,40-0,98)
Tasa fecundación FIV	67%	68%	0,59	
Tasa fecundación ICSI	68%	66%	0,83	
Tasa implantación	17%	17%	0,91	
Tasa gestación por ciclo	25%	23%	0,73	
Tasa gestación por punción	29%	27%	0,72	
Tasa gestación por transferencia	33%	32%	0,89	
Tasa de gestación por punción ≤ 37a	29,03%	27,84%	0,85	
Tasa de gestación por punción >37a	12,50%	11,54%	0,94	
Tasa de gestación por transferencia ≤37a	30,51%	31,97%	0,84	
Tasa de gest. por transferencia >37a	33,33%	16,67%	0,42	

mecanismos por los que esta produce esterilidad. De hecho, la destrucción quirúrgica de los focos de endometriosis produce un aumento muy discreto en las tasas de gestación en estas pacientes (1,20), si bien hay también estudios, como el ensayo aleatorizado llevado a cabo por Marconx y cols. (26), que encuentran una mejoría en la fecundidad en mujeres estériles con la resección o ablación laparoscópica de una endometriosis mínima y leve.

Sin embargo, hoy en día, sobre el tratamiento quirúrgico de la endometriosis mínima y leve en pacientes estériles, hay quién se pregunta si estos resultados son válidos y pueden generalizarse. Es por ello que en la endometriosis de mínima a leve es donde se plantean mas dudas acerca de cuál es la opción terapéutica mas adecuada para tratar la esterilidad.

Consideración aparte merece la extirpación quirúrgica de los endometriomas ováricos, pues se ha demostrado en varios estudios que su presencia ejerce un efecto negativo sobre los resultados de la FIV, y que su extirpación mejora estos (27).

Con respecto al tratamiento médico postoperatorio

a la cirugía laparoscópica de la endometriosis, hay mas unanimidad en que este no mejora las posibilidades de concepción, y aún mas, en las etapas iniciales de la enfermedad, retarda la posibilidad de gestación al impedir el embarazo mientras se están utilizando, pues producen una anovulación (9,20,21).

Cuando el tratamiento de la endometriosis fracasa, la aplicación de técnicas de reproducción asistida, desde la inducción de la ovulación con clomifeno, gonadotropinas (seguido o no de inseminación intrauterina) o la FIV e ICSI, ofrecen una alta tasa de éxito (1,19).

Y aquí se plantea un nuevo debate, pues mientras que hay autores que consideran que la endometriosis influye negativamente en los resultados de la FIV, otros no encuentran diferencias cuando se comparan con pacientes sometidas a FIV por otras causas de esterilidad.

Así, Wardle et al encuentran que las mujeres con endometriosis, sin daño tubárico, tenían unas tasas de gestación en los ciclos de FIV menores que los controles (28).

De igual modo, el meta-análisis de Barnhart, 200229, sugiere que las pacientes con endometriosis presentan una marcada reducción en las tasa de embarazo con reproducción asistida comparadas con las mujeres con factor tubárico (tabla 5).

Tabla 5

Meta-análisis de 22 trabajos con 2909 pacientes con endometriosis (Barnhart, 2002)

	Endome-- triosis I-II	Endome- triosis III-IV	Control
Ovocitos	8,19	6,70	7,30
Estradiol	5813	1448	4399
Fertilización	58,38%	74,47%	66,09%
Tasa de embarazo	21,11	13,84	27,71

El doctor Claudio Chillik (17), en una ponencia en el XXV Congreso Nacional de la SEF (Sociedad Española de Fertilidad), hizo mención a estos trabajos, concluyendo que, a pesar de que las técnicas de reproducción asistida son una excelente alternativa para las pacientes con endometriosis, los resultados parecen ser peores que en aquellas pacientes con otras indicaciones de reproducción asistida, especialmente en las mujeres que tienen endometriosis grados III y IV, siendo aún peores cuando existe la presencia de un endometrioma en el momento de la aspiración folicular. Estos efectos deletéreos se deberían a una menor calidad ovocitaria sin afectar aparentemente la calidad endometrial. Además, las mujeres con endometriosis severa tienen mayor riesgo de tener una reserva ovárica disminuida.

Sin embargo, otros autores no logran demostrar diferencias en los resultados de la FIV entre las pacientes con y sin endometriosis.

Antoine JM (1995) (25) encuentra resultados similares en las técnicas de FIV en mujeres con endometriosis y en mujeres con otras indicaciones, excepto posiblemente en las formas severas de la enfermedad caracterizadas por una disminución de la reserva ovocitaria.

Mahutte et al (2001) (30) afirman que la endometriosis no afecta negativamente a las tasa de gestación en las técnicas de FIV.

Los resultados de nuestro estudio demuestran una constante que venimos observando a lo largo de los años en nuestro servicio de esterilidad, y es que, el manejo adecuado de nuestras pacientes nos permite obtener en la mayoría de los casos buenos resultados en la FIV, comparables a los de otras pacientes sometidas a FIV por otras causas de esterilidad.

En primer lugar, es importante saber ante qué gra-

do de enfermedad nos encontramos, pues hemos visto cómo las opciones de tratamiento son diferentes. En las pacientes con endometriosis severa o en aquellas que presentan antecedentes de cirugías ováricas por quistes de endometriosis, es de esperar una baja respuesta a la estimulación ovárica, por lo que se debe evaluar la reserva ovárica mediante determinación de los niveles hormonales basales, lo que nos va a proporcionar una importante información pronóstica en los resultados de la FIV. Como los niveles de FSH aumentan con la edad, niveles basales elevados de FSH (>10 UI/l) se asocian con malos resultados en la FIV. Del mismo modo, los niveles aumentados de estradiol en el 3er día del ciclo (>60 pg/ml) predicen también dificultades para lograr un embarazo, dado que el aumento prematuro de estradiol se asocia con un rápido reclutamiento de folículos en respuesta al aumento de la secreción de FSH, cambio característico de los años que preceden a la menopausia. Por tanto, con niveles de FSH y estradiol basales (tercer día del ciclo) aumentados, la respuesta ovárica a la estimulación es muy pobre (10).

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en los parámetros de reserva ovárica, hallazgo que se podría explicar porque la mayoría de las pacientes de nuestra muestra pertenecían a grados leves de endometriosis, fundamentalmente I y II, y alguna grado III. Es más, cuando analizamos por separado aquellos casos con reserva ovárica disminuida según las determinaciones hormonales, observamos que pertenecían a pacientes con grados más altos de endometriosis o sometidas a amplias resecciones ováricas por endometriomas gigantes. En estas pacientes con una reserva ovárica muy disminuida no debe demostrarse la indicación de las técnicas de reproducción asistida.

Así pues, insistimos en la importancia de individualizar el tratamiento en función del grado de endometriosis y la reserva ovárica. Este es el primer punto clave que puede explicar por qué los resultados de las técnicas de FIV e ICSI en nuestras pacientes con endometriosis no difieren con los de otras causas de esterilidad, como se demuestra al comparar las distintas tasas, tanto de fecundación, implantación y gestación.

En estas pacientes es importante insistir en el inicio precoz del tratamiento si el objetivo es tener hijos, pues sabemos que el factor edad es un factor independiente que influye negativamente en los resultados de las técnicas de FIV, disminuyendo la tasa de gestación a medida que aumenta la edad (9).

Para eliminar el factor edad hicimos en nuestro estudio un análisis por subgrupos, dividiendo la muestra en ≤ 37 años y > 37 años. Cabría preguntarse por

qué este punto de corte, cuando la lógica sería tomar como punto de corte la edad de 35 años. Pues bien, se ha demostrado en la práctica clínica que las tasas de gestación entre los 35 y 37 años no varían; de ahí el hecho de tomar 37 años como punto de corte. Como cabría esperar, dado que el factor edad influye negativamente en los resultados de la FIV, al comparar las tasas de gestación entre las pacientes de ≤ 37 años y > 37 años, son significativamente inferiores en el segundo grupo. Sin embargo, cuando comparamos entre ambos grupos, endometriosis y control, tanto en las pacientes de menor edad como en las de mayor edad, se encuentran tasas de gestación muy similares en nuestro estudio, sin diferencias estadísticamente significativas.

Por tanto, de todo ello podemos concluir que, aunque el factor edad es un factor independiente que influye negativamente en los resultados de las técnicas de reproducción asistida, este no ha sido un factor que haya podido influir en los resultados de nuestro estudio pues, bien cuando analizamos el análisis global o bien cuando lo dividimos por subgrupos de edad, obtenemos en nuestras pacientes tasas de gestación muy similares.

Con frecuencia, las pacientes diagnosticadas de endometriosis se someten a un control más estricto, y es inevitable pensar que en ellas pudiese estar disminuida la reserva ovárica, viéndose alterada la respuesta ovárica a la estimulación de la ovulación. Es por eso que, de entrada, las dosis iniciales de gonadotropinas que suelen utilizarse son mayores, aunque en nuestro estudio no obtuvimos significación estadística cuando analizamos las pacientes que requirieron dosis iniciales de FSH > 200 UI y las unidades totales de FSH en ambos grupos.

Volvemos a hacer hincapié en que las características de nuestra muestra de pacientes, con grados leves de endometriosis, podrían explicar estos resultados, al estar mínimamente afectada la reserva ovárica en estas pacientes.

Otro factor que puede contribuir a los buenos resultados obtenidos en las técnicas de FIV son la fecundación de ovocitos de buena calidad y la transferencia de un mayor número de embriones. La alteración en el crecimiento y maduración ovocitaria que se asocia a la endometriosis produce embriones de peor calidad, que tienen una menor capacidad de implantación en un endometrio ya previamente alterado (18). Sin embargo, cuando se fecundan ovocitos de buena calidad o cuando se transfieren un mayor número de embriones, las tasas de implantación se equiparan a las del grupo control, al solventar la mí-

nima disminución de la receptividad endometrial que pudiera existir en estas pacientes.

Siguiendo esta línea, la tendencia en nuestro servicio es transferir en estas pacientes un mayor número de embriones, sin aumentar la tasa de embarazos múltiples, como demuestran los datos obtenidos en nuestro estudio.

El protocolo de estimulación ovárica utilizado en nuestro centro en el 80% de las pacientes con endometriosis es el protocolo largo con análogos, empezando el día 20-22 del ciclo anterior. Sólo en los casos de reserva ovárica muy disminuida, utilizamos el protocolo corto con antagonistas, al conseguir con este una menor supresión ovárica, más corta y reversible.

En algunos estudios se ha sugerido que en la endometriosis moderada podría aumentar la tasa de gestación si la FIV se realiza después de un tratamiento farmacológico con análogos durante 3-6 meses previo a la estimulación con gonadotropinas. No resulta claro cuál es el mecanismo por el que la supresión profunda con análogos puede resultar beneficiosa, pero se sugieren acciones inmunomoduladoras sobre los niveles de diversas sustancias, como interleukinas, células Natural Killer, integrinas, metaloproteasas... (9,31,32)

Si bien esta práctica no es de rutina en nuestro servicio, sí insistimos en la necesidad de individualizar el tratamiento para cada paciente, y considerar desde un principio cuáles son los deseos genésicos de la paciente, su edad, el grado de endometriosis y qué posibilidades terapéuticas nos permitirían obtener en cada caso individual los mejores resultados en las técnicas de FIV. De este modo, se pueden alcanzar en las pacientes con endometriosis tasas de gestación altas, comparables a las de pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida por otras causas de esterilidad, como se demuestra en el presente estudio.

Agradecimientos:

A la Dra. Carmen Cuadrado, que me ha sabido orientar en todo momento y me ha aportado gran cantidad de nuevos conocimientos en este campo de la reproducción asistida. A Manuel, nuestro biólogo, que sin su ayuda no hubiese sido posible este trabajo. Y por último al Dr. Ordás, que con su opinión crítica me ha obligado a esforzarme en todo momento para conseguir escribir este trabajo lo mejor posible.

Madrid, junio 2005

BIBLIOGRAFÍA

1. **Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.** Luís Cabero Roura. Tomo 2. Ed. Med. panamericana. 2002.
2. **Nezhat F, Allan CJ, Nezhat C, Metzger DA, Sears DL.**: Clinical and histologic classification of endometriosis. *J Reprod Med* 1992; 37:771-776.
3. **Metzger DA, Olive DL, Haney AF.**: Limited hormonal responsiveness of ectopic endometrium: histologic correlation with intrauterine endometrium. *Hum. Pathol* 1988; 19:1417-1424.
4. **Jenkins N.**: Studies on the vascular pattern of ectopic endometrium with especial reference to cyclic changes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962; 41:1-81.
5. **Sampson J.**: Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am. J. Obstet Gynecol* 1927; 14:422-460.
6. **Donnez J, Nisolle M.**: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68:585-596.
7. **Cornillie F, Oosterlynck D, Lauweryns J, Koninckx P.**: Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53:978-983.
8. **Factores de pronóstica evolutivo en la endometriosis.** Alicia Hernández. Tesis doctoral, junio 2004.
9. **Saiz MJ, Valenzuela F, Suñol J, Bordas R, Pares P, Viscosillas P.**: Tratamiento de la endometriosis asociada a esterilidad. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Creu i Sant Pau. Barcelona. Jul-Ago 2003.
10. **Endocrinología ginecológica e infertilidad.** Leon Speroff, Robert H Glass, Nathan G Kase. 6ª Ed; pag 1058-1069.
11. **Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ.**: Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:216-222.
12. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.**: Celular and molecular immunology, 2ª Ed. Philadelphia PA: W.B. Saunders 1994:239-260.
13. **McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Smith SK.**: Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis. *Hum Reproduction* 1997; 12:146-152.
14. **Hanney AF.**: Endometriosis, macrophages and adhesions. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381:19-44.
15. **Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte PR.**: Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59:778-782.
16. **Hill JA.**: Immunology and endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:262-264.
17. **Efectos de la endometriosis en los resultados de reproducción asistida.** Dr. Claudio Chillik. *Revista Iberoamericana de Fertilidad. XXV Congreso Nacional SEF.*
18. **Endometriosis en reproducción.** Juan A García velasco. Actualizaciones de la SEF 2000.
19. **Cahill DJ.**: What is the optimal management of infertility and minor endometriosis?. *Human Reproduction* 2002. Vol 17, No 5. pp 1135-1140.
20. **Balasz J.**: Tratamiento de la endometriosis y medicina basada en la evidencia. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46 (1):24-37.
21. **Tratamiento quirúrgico de la endometriosis en infertilidad ¿qué podemos esperar?.** Dr. Alberto Costoya Arrigoni. *Revista Iberoamericana de Fertilidad. XXV Congreso Nacional SEF.*
22. **Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA.**: Endometriosis and infertility: what do we do for each stage?. *Curr Women Health Rep.* 2003 Oct; 3(5):389-94.
23. **Protocolos de tratamiento en las técnicas de FIV en el Hospital Universitario La Paz, Madrid 2004.**
24. **Medicina Reproductiva.** Endometriosis Vol 1. Antonio Pellicer. Ed Panamericana, 1996.
25. **Antoine JM.**: Endometriosis and fertility: physiopathology and treatment options. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1995 Feb; 23 (2):93-6.
26. **Marcoux S, Maheux R, Berube S, and the Canadian Collaborative:** Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N. Engl. J. Med* 1997; 337:217-22.
27. **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 Dec; 6(6):338-41.
28. **Wardle PG, Mitchell JD, McLaughlin EA, Ray BD, McDermott A, Hull MG.**: Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilisation in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet* 1985 Aug 3; 2(8449):236-9.
29. **Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C.**: Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 77:1148, 2002.
30. **Mahutte NG, Arici A.**: Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Jun; 13 (3):275-9.
31. **Surrey Es, Silverberg KM, Surrey MW et al.**: 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.
32. **Rickers D, Nickel I, Kropf S et al.**: Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:757-762.
33. **Tratado de Obstetricia y Ginecología.**: JA Usandizaga, P. de la Fuente. McGraw-hill Interamericana.