

Artículo de Revisión

Manejo de Endometriosis e Infertilidad

Endometriosis and Infertility Management

Henry Aristóteles Mateo Sáñez,* Emilio Mateo Sáñez,** Lysandra Hernández Arroyo,*** Elia Lilia Salazar Ricarte*** Hospital Santa Rosa de Lima, Ensenada, Baja California

Nivel de evidencia: III

* Director, Ginecólogo- Obstetra, Biólogo de la Reproducción Humana.

** Sub-director, Médico Ginecólogo - Obstetra, Colposcopista

*** Médico Adscrito Consulta Externa, Médico General

RESUMEN

Introducción: De acuerdo a la Sociedad Mundial de Endometriosis (WES por sus siglas en inglés) se estima que 176 millones de mujeres en el mundo han presentado síntomas de endometriosis antes de que su calidad de vida se viera afectada. A pesar de los avances, la endometriosis continúa siendo un reto para los médicos hoy día.

Objetivo: El propósito de este artículo es hacer un intento de unificar los fundamentos o teorías aceptadas internacionalmente en cuanto a tratamiento de la infertilidad causada por endometriosis.

Conclusión: El manejo de la infertilidad causada por la endometriosis continúa siendo un reto. La quistectomía laparoscópica para los endometriomas ováricos > 4cm de diámetro mejora la fertilidad comparado con el drenaje y coagulación. Aquellas con enfermedad leve (I y II), después de una reconstrucción quirúrgica pueden ser sometidas a estimulación ovárica con inseminación artificial. Al identificar endometriosis se debe tratar quirúrgicamente, excepto en aquellas pacientes que por circunstancias especiales (edad avanzada, compromiso pélvico, azoospermia, etc.), es aconsejable recurrir a fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE), como es el caso de los estadios avanzados (III y IV).

Palabras claves: endometriosis, infertilidad, endometriomas, reproducción asistida, inseminación artificial, fertilización in vitro.

ABSTRACT

Introduction: The World Endometriosis Society estimates that 176 millions of women in the world have experienced endometriosis symptoms way before their quality of life has been compromised. Despite the advances, endometriosis continues to be a challenge for doctors nowadays.

Objective: The purpose of this article is to make an attempt to unify the foundations and theories worldwide accepted on endometriosis infertility treatment.

Conclusion: Infertility management caused by endometriosis remains daring. Laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas larger than 4 cm of diameter improves fertility compared with drainage and coagulation. Those with mild disease (I and II) after surgical reconstruction can undergo ovarian stimulation with artificial insemination. At the identification of endometriosis it must be treated surgically, except in those patients that because of special circumstances (elderly, compromised pelvis, azoospermia, etc.) is advisable to appeal in vitro fertilization with embryos transference, like in advanced stages cases (III and IV).

Key words: endometriosis, infertility, endometriomas, assisted reproduction, artificial insemination, in vitro fertilization

Introducción

De acuerdo a la Sociedad Mundial de Endometriosis (WES por sus siglas en inglés) se estima que 176 millones de mujeres en el mundo han presentado síntomas de endometriosis antes de que su calidad de vida se viera afectada.¹ A pesar de los avances, la endometriosis continúa siendo un reto para los médicos hoy día. Sus limitantes para el diagnóstico oportuno, los lineamientos establecidos para su tratamiento, mismos que dependen de una atención individualizada, así como la causa multifactorial que la produce, dificultan la unificación de criterios médicos y por ende, la globalización de ideas y teorías universalmente aceptadas.

Un estudio publicado el pasado junio, en la revista *Fertility and Sterility*, demuestra que la Endometriosis reduce significativamente la productividad laboral a razón de 11 horas por mujer por semana. Los hallazgos principales muestran:²

- Las mujeres experimentan un retraso de 7 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico y tratamiento.
- 35% buscan ayuda por sus síntomas antes de los 30 años.
- 65% presentan dolor y un 35% de ellas con infertilidad.
- Infertilidad sin dolor: 14% con endometriosis y 29% sin endometriosis.
- La severidad del estadio de la enfermedad no correlaciona con el cuadro clínico.
- Mujeres con endometriosis sufren un 38% mayor de pérdida laboral debido a la intensidad de los síntomas.
- Efectividad reducida en el trabajo es más frecuente que las ausencias laborales.
- Otras labores cotidianas son afectadas por la sintomatología intensa, tales como: el hogar, cuidar a sus hijos, ejercicios, estudios, etc.

- Los síntomas reducen la calidad de vida, donde la afección es principalmente física, más que mental. La calidad de vida es directamente proporcional a la intensidad de los síntomas.

Afortunadamente, múltiples sociedades médicas, en un esfuerzo por conocer y tratar esta patología, han realizado recomendaciones por medio de la ciencia basada en evidencias, estableciendo guías generales para el diagnóstico y tratamiento de la mujer que experimenta dolor pélvico crónico e infertilidad.

En el 2003, El Consenso de la Sociedad de Argentina estableció la importancia de realizar la totalidad de estudios que permita descartar las diferentes causas de infertilidad, afirmando que la laparoscopia es el único método que permite diagnosticar la endometriosis.³

La *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) en el 2006, hizo un estudio sobre el dolor pélvico crónico, demostrando la importancia de descartar causas potenciales y los diferentes mecanismos involucrados, así como la efectividad del tratamiento médico y quirúrgico para el dolor e infertilidad por endometriosis, afirmando que la elección de los mismos deben ser individualizada.⁴

El propósito de este artículo es hacer un intento de unificar los fundamentos o teorías aceptadas internacionalmente en cuanto a tratamiento de la infertilidad. Por otro lado, ayudar a resaltar algunas deficiencias que impiden un diagnóstico oportuno. Primero, la escasa difusión y conocimiento de la patología entre las mujeres en etapa reproductiva. Segundo, la necesidad de actualizaciones en médicos generales, familiares y ginecólogos para la detección oportuna y protocolo de tratamiento individualizado, así como la derivación a sub-especialista a tiempo. Y por último, accesibilidad por costos de tratamiento médico-quirúrgico.

Etiopatogenia

Las teorías sobre la causa y factores que interfieren en la endometriosis son ampliamente conocidas y aceptadas por el gremio médico mundial, aunque aún existen enigmas sobre la misma. Hoy se sabe que en el 100% de las mujeres, se produce durante la menstruación un flujo de sangre a la cavidad peritoneal, donde el 90% de los casos, es reabsorbido por el sistema inmunológico.⁵ En el resto, este mecanismo no funciona adecuadamente por múltiples factores permitiendo la acumulación del material en los tejidos, formando así los famosos implantes endometriales.

La importancia de profundizar en los factores etiopatogénicos estriba en la posibilidad de desarrollar medidas terapéuticas específicas y efectivas, así como investigar la posibilidad de un diagnóstico no invasivo.⁵

No podemos afirmar que una teoría pueda explicar los casos de endometriosis, pero la de menstruación retrógrada es la más aceptada, ocurriendo en la mayoría de las mujeres.

Se basa en tres suposiciones: (1) la menstruación retrograda a través de las trompas de Falopio, (2) el reflujo de células endometriales en cavidad peritoneal, y (3) que las células que pasaron tengan el potencial de adherirse al peritoneo e invadirlo, implantarse y proliferar.

La sobrevida y proliferación de las células endometriales ectópicas está dada por factores inmunológicos, donde actúan macrófagos, las células *natural killers*, linfocitos, autoinmunidad, citoquinas y factores de crecimiento. Además, factores endocrinos principalmente por estrógenos y prostaglandinas. Por último, factores genéticos y ambientales.⁵

Diagnóstico

Un diagnóstico oportuno está enfocado a proteger la fertilidad, evitar la progresión de la enfermedad, limitar la cantidad de cirugías y utilizar medicamentos supresores apropiadamente.

Intentar establecer un diagnóstico basado en síntomas puede ser muy difícil debido a la diversidad de sus presentaciones y los diagnósticos diferenciales, tales como el síndrome de intestino irritable y enfermedad pélvica inflamatoria. Entre los síntomas más encontrados son: dismenorrea severa, dispareunia profunda, dolor pélvico crónico, ovulación dolorosa, síntomas premenstruales con o sin sangrado anormal, infertilidad y fatiga crónica.⁶

Algunos signos clínicos sugestivos de endometriosis incluyen: abdomen blando al tacto, útero retrovertido fijo, ligamentos uterosacros blandos y ovarios engrandecidos durante la exploración.

Hasta el día de hoy, el estándar de oro para diagnosticar mujeres con síntomas sugestivos de endometriosis es la laparoscopia (o videolaparoscopia) exploratoria la cual permite la apreciación visual de las lesiones,⁷ con examen histológico que demuestre dos o más criterios: epitelio endometrial, glándulas endometriales, estroma endometrial y macrófagos cargados de hemosiderina.⁸

Métodos Diagnósticos Actuales: *Ventajas y Desventajas*⁹

Marcadores Séricos: el CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular que se expresa en la mayoría de los tejidos derivados de epitelio celómico, conocida como un marcador para cáncer ovárico.

- Ventaja: es un método no invasivo y solo requiere una muestra de sangre.
- Desventaja: no es específica, ya que sale alterada en un sin número de patologías benignas, entre ellas, miomas uterinos, adenomiosis y enfermedad pélvica inflamatoria.

Transcriptómica y Análisis Proteómico: nuevas tecnologías “ómicas” permiten el análisis de la expresión de un gran número de genes y proteínas simultáneamente. La transcriptómica es el estudio del conjunto de las transcripciones de ARN producidos por el genoma en un momento dado, de esta manera podemos estudiar la expresión de los genes en un endometrio

endometriósico y uno eutócico, pudiendo en un futuro revelar cambios en su regulación y expresión en estados de la enfermedad.

Ultrasonido: solo se utiliza en la detección de endometriomas ováricos o “quistede chocolate.”

- Ventaja: altamente sensible y específico para endometriomas.
- Desventaja: pobre diagnóstico en endometriosis peritoneal, la presentación más común.

Tomografía Computarizada: es útil para el diagnóstico de endometriomas en pulmón y en cicatrices quirúrgicas de pared abdominal, pero de forma excepcional.

- Ventaja: detecta endometriomas profundos en cavidades inaccesibles, como, el tabique rectovaginal e intestinal.
- Desventaja: costosa, en endometriomas comunes (ovárico), tiene poca utilidad por falta de discriminar diferencias en los tejidos blandos.

Imágenes de Resonancia Magnética (RMI): permite la localización y profundidad de las lesiones antes de considerar cirugía.

- Ventajas: no invasiva, asesoramiento dirigido antes de una intervención quirúrgica.
- Desventaja: costosa, su disponibilidad, depende de la localización de las implantaciones y requiere de personal capacitado en RMI del aparato reproductor.

Hidrolaparoscopia Transvaginal: posible alternativa a la laparoscopia diagnóstica a través de la vía umbilical.

- Ventaja: evita anestesia general y permite la visualización de los lugares más comunes para la endometriosis.
- Desventaja: no permite visualizar toda la pelvis; por falta de anestesia no se podría tratar localmente los implantes; riesgo de perforar recto y complicaciones de infección;

anestesia local inefectiva produce mucho dolor, y por tanto, el abandono del procedimiento.

Laparoscopia Pélvica: es el método de elección para diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, sustituyendo a la laparotomía en los años '70, siendo esta menos invasiva.

- Ventaja: "Es el estándar de oro." Nos da una visualización completa de la pelvis y sus anexos, permitiendo el tratamiento quirúrgico en el momento. Aporta para la estadificación diseñada por la Sociedad Americana de la Fertilidad (1985).
- Desventaja: requiere anestesia general y depende de un experto en laparoscopia.

Clasificación¹⁰

El sistema de clasificación más ampliamente utilizado lo propuso la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en el 1979 y revisada en el 1996. Este sistema asigna un puntaje basado en el tamaño, profundidad y localización de los implantes endometriósicos y las adherencias asociadas. El sistema fue aplicado para mujeres con infertilidad con el objeto de ayudar a predecir el éxito de lograr embarazo después del tratamiento de la enfermedad.

Estadio I (Mínimo): Implantes aislados y sin adherencias

Estadio II (Leve): Implantes superficiales adheridos o esparcidos sobre la superficie del peritoneo y ovarios.

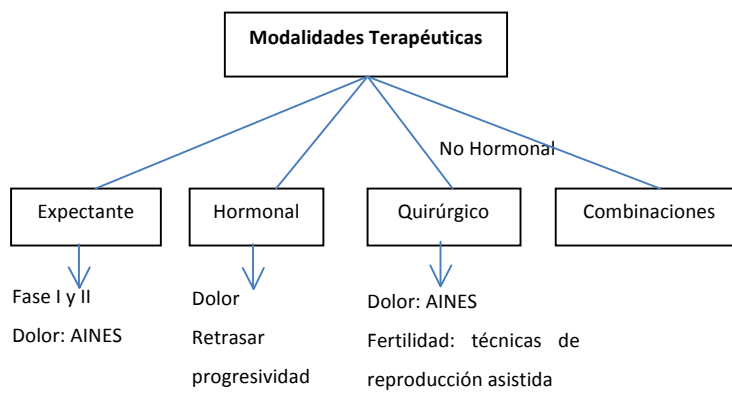
Estadio III (Moderado): Implantes múltiples que yacen sobre la superficie o invasivos. Adherencias peritubarias o periováricas pueden ser evidentes.

Estadio IV (Severo): Implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas.

Tratamiento

El tratamiento de la Endometriosis podría organizarse dependiendo de varios factores:

1. Edad
2. Sintomatología
3. Estadio de la enfermedad
4. Deseos de embarazo



Métodos No Invasivos:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Aunque aún falte establecer la relación entre los AINES y la endometriosis, estos son utilizados comúnmente para tratar el dolor relacionado. La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, lo cual produce una elevación en las prostaglandinas, factores de necrosis tumoral e interleucinas, donde se cree actúen dichos fármacos.¹¹

Hormonales:

Kistner, en el 1950 mostró que la combinación de estrógenos y progesterona era eficaz para el tratamiento de la endometriosis, produciendo un “pseudo-embarazo” e imitar el perfil hormonal y los cambios endometriales vistos en el mismo. Una terapia continua de 6-12 meses con

hormonales ha demostrado una regresión de las lesiones endometriales que conduce a la reducción o eliminación de los síntomas, así como mejorar la fertilidad.¹¹

- Análogos GnRH o Danazol.
 - o Leuprolide 3.75mg IM c/4 sem.
 - o Leuprolide 11.25mg IM c/3 meses.
 - o Goserelina 3.6mg Implante c/4 sem.
 - o Nafarelina 200-400 µg Intranasal 2/día.
 - o No rebasar 6 meses de tratamiento.

- Anticonceptivos orales combinados

- Progestágenos orales solos.

- Implante sub-dérmico de progestágeno (etonogestrel)

- Progestágeno Intrauterino (levonorgestrel (LNG)DIU)

- Combinaciones
 - o DIU liberadores de levonorgestrel + implante liberador de etonogestrel
 - o AO + inhibidores de aromatasa (letrozol)

- Receptores moduladores de Progesterona

Inconvenientes:

- Evitan la gestación y/o efecto teratógeno.

- En mayor o menor grado importantes efectos secundarios.

Eficacia Comprobada:

- Manejo del dolor.
- Retraso de recaídas (sólo durante el tratamiento).
- Mejoran puntuación de la ASRM (sin impacto en procesos adherenciales).

Quirúrgicos⁶

- Dependiendo de la severidad de la enfermedad, lo ideal es, diagnosticar y remover quirúrgicamente simultáneamente, con el debido consentimiento informado. No existe evidencia de utilizar hormonales antes de la cirugía para mejorar los resultados.
- Ablación de las lesiones endometriósicas mas ablación laparoscópica del nervio uterino (LUNA) reduce el dolor en estadios mínimos a moderados por seis meses comparado con una laparoscopia sencilla. A pesar de esto, no hay datos que demuestren que la LUNA sea un procedimiento necesario.
- El dolor relacionado con estadios avanzados puede ser reducido removiendo completamente las lesiones. Si se realiza una histerectomía, se debería considerar hacer una salpingo-ooforectomía, eliminando los focos endometriósicos al mismo tiempo. Luego, dar terapia de reemplazo hormonal.

Post quirúrgico

Tratamiento con Danazol o agonista GnRH por seis meses reduce el dolor asociado a endometriosis y retrasa la recurrencia por 12 a 24 meses comparado con placebo y manejo expectante.

Endometriosis eInfertilidad⁶

Tratamiento Hormonal

La supresión de la función ovárica para mejorar la fertilidad en endometriosis mínima a leve no es efectiva y no se debe ofrecer solo para esta indicación. No existe evidencia de si es efectiva en estadios avanzados.

Quirúrgico

La ablación de lesiones endometriósicas mas lisis de adherencias para mejorar la endometriosis mínima a leve, es efectiva para mejorar la fertilidad comparada con laparoscopia diagnóstica sola. No existe una meta análisis que responda la pregunta de si la escisión quirúrgica de la endometriosis moderada a severa mejore las tasas de embarazo. Parece haber una correlación negativa entre la etapa de endometriosis y la tasa acumulativa de embarazo espontáneo, después de extirparse quirúrgicamente la endometriosis, pero la significancia estadística sólo fue lograda en 1 de 3 estudios.

A continuación se muestran dos estudios realizados en Italia y Canadá, respectivamente, donde comparan el porcentaje de embarazos exitosos post tratamiento quirúrgico en endometriosis tipo I y II con aquellas que no han recibido tratamiento, demostrando un impacto positivo en la fertilidad.

Italia¹²

- Embarazo exitoso (nacido vivo)
- 1 año post-Laparoscopia
- Grado I-II

	Embarazo
Ablación o Resección	20% (10/51)
No tratamiento	22% (10/45)

Canadá¹³

- Embarazo exitoso (hasta la sem. 20)
- 36 semanas post Laparoscopia
- Grado I-II

	Embarazo
Ablación o Escisión	29% (50/72)
No tratamiento	17% (29/169)

Endometriomas: siempre deben ser quirúrgicos^{6,14}

- Las lesiones ováricas superficiales pueden coagularse o vaporizarse.
- Pequeños endometriomas < de 3cm pueden aspirarse, irrigarse, inspeccionar y coagular o vaporizar sitios sospechosos del lecho del quiste.
- Endometriomas > 3cm, deben extirparse completamente.
- La quistectomía laparoscópica para los endometriomas ováricos > 4cm de diámetro mejora la fertilidad comparado con el drenaje y coagulación.

Post quirúrgico⁶

Aplicar un tratamiento con Danazol o agonistas GnRH después de la cirugía no mejora la fertilidad comparado con el manejo expectante.

Reproducción Asistida^{6,15}

Etapa de Endometriosis	Manejo Óptimo
I-II	Realizar inducción ovulatoria (HOC) c/Clomifeno o Gonadotrofina, con o sin inseminación intrauterina, de 4 a 6 ciclos.

III-IV	En pacientes < de 35 años de edad, considerar espera de 3 meses antes del tratamiento visto, después de 3 a 6 meses de tratamiento, pasar a Reproducción asistida de alta complejidad (FIV o GIFT).
---------------	---

En estudios realizados a inicios de esta década demostraron que los resultados después de una fertilización in vitro (FIV) en mujeres con infertilidad por endometriosis son comparables con mujeres sin la enfermedad que experimentan infertilidad, y no parecen ser afectados por la severidad de la enfermedad. Ya que un número comparable de embriones están disponibles para transferir, aun en pacientes con enfermedad avanzada el resultado de la FIV en términos de tasas de implantación y evolución del embarazo es similar a las mujeres que se encuentran en otras etapas de la enfermedad. El uso de agonista GnRH para estimulación ovárica durante protocolos de largos periodos produce las tasas de embarazos más altas. La presencia de endometriomas generalmente no afecta el resultado de la FIV, pero aumenta los riesgos de infección.¹⁶

Conclusión

En la última reunión de la ASRM, se celebró un simposio enfocado a las terapias presentes y futuras de la endometriosis, refiriéndose el Dr. Roger Lobo, “como una enfermedad que altera la vida, la cual es muy dolorosa y perjudicial para la fertilidad. Es un reto encontrar el mejor método para tratarla.”¹⁷

El manejo de la infertilidad causada por la endometriosis continúa siendo un reto. Implica reconocer que es una enfermedad crónica, recurrente y progresiva, por lo que requiere de intervención o vigilancia, según el caso. Ante una paciente con infertilidad, definida por la búsqueda de embarazo por más de un año sin obtener fruto, se debe descartar otras causas antes de desarrollar un plan terapéutico, prestándole atención a la reserva ovárica y parámetros espermáticos.

La fecundidad mejora significativamente después del tratamiento quirúrgico de la endometriosis. La quistectomía laparoscópica para los endometriomas ováricos > 4cm de diámetro mejora la fertilidad comparado con el drenaje y coagulación.

Aquellas con enfermedad leve (I y II), después de una reconstrucción quirúrgica pueden ser sometidas a estimulación ovárica con inseminación artificial. Al identificar endometriosis se debe tratar quirúrgicamente, excepto en aquellas pacientes que por circunstancias especiales (edad avanzada, compromiso pélvico, azoospermia, etc.), es aconsejable recurrir a fertilización in vitro con transferencia de embriones, como es el caso de los estadios avanzados (III y IV).¹⁸

Referencias

1. Sociedad Mundial de Endometriosis (WES). <http://endometriosis.org/endometriosis/>
2. Nnoaham et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *FertilityandSterility* 2011;96(2):366-373
3. Sociedad Argentina de Endometriosis Consenso: Dolor Pelviano y Endometriosis. Bs. As., 05 de junio del 2003.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *FertilSteril* 2006;86(Suppl 4):S18 –27. ©2006 by American Society for Reproductive Medicine.
5. Augé L, Jofré F. Etiopatogenia de la Endometriosis. En: Augé L, Jofré F. *Endometriosis: Fundamentos Etiopatogénicos, Diagnóstico y Tratamiento*. 1a Ed. Capítulo 3. Argentina: Corpus editorial y Distribuidora editorial, 2006;pp:41-52.
6. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* Vol.20, No.10 pp. 2698–2704, 2005
7. Bustos HH, Mateo H, Vadillo F, Kably A, Nava G. Validez de la video laparoscopia respecto a la evaluación histológica de lesiones sospechosas de endometriosis en mujeres con esterilidad. *Perinatología y reproducción humana*, Vol.10, no.1 (ene.-mar. 1996) p.24-31
8. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Clinical Management Guidelines: Medical Management of Endometriosis.
9. Weston G.C. AW Rogers P. El Diagnóstico de la Endometriosis: Errores de los Métodos Actuales. En: Garcia-Velasco J, Botros RMB R. *Endometriosis: Tratamiento Actual y Futuras Tendencias*. 1ª Ed. Capítulo 12. Panamá: Jaypee Highlights Medical Publishers, Inc, 2010;pp:93-99

10. Aedo S, Porcile A. Clasificación de la endometriosis. Posgrado de ginecología y obstetricia, Facultad de Medicina, Campus oriente, Universidad de Chile.
11. Balasch J. Tratamientos Médicos Clásicos. En: Garcia-Velasco J, Botros RMB R. Endometriosis: Tratamiento Actual y Futuras Tendencias. 1ª Ed. Capítulo 21-22. Panamá: Jaypee Highlights Medical Publishers, Inc, 2010;pp: 169-189.
12. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppoltaliano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod 1999; 14: 1332-4.
13. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S and the Canadian collaborative group on Endometriosis. Laparoscopy surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. The New England Journal of Medicine. Volume 337 Number 4.
14. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia. Endometriosis. Tomo I. 2003;pp:49-55.
15. Auge L. et al., Revista FASGO Ciencia Informa. Dic 2004,3(3):182
16. Gulekli B, Buckett W.M, Tan S.L. Stages of Endometriosis: Does It Affect the Success of IVF? The First World Congress On: Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility Prague, Czech Republic – 1999.
17. Highlights from the 66th Annual Meeting: Therapies for Endometriosis- Present and Future. <http://www.asrm.org/news/article.aspx?id=4659>
18. Surrey E.S. Assisted Reproduction and Endometriosis. En: Olive D.L. Endometriosis in clinical practice. Chapter 16th. Taylor and Francis Group, 2005;pp:205-214