

Curso de actualización on line SAE 2012

INFERTILIDAD ASOCIADA A ENDOMETRIOSIS
- Qué, cómo y cuando tratar -

EDGARDO D. ROLLA

**Médico Ginecólogo
Especialista en Medicina Reproductiva
Cirujano Laparoscopista Certificado**

**Miembro Fundador
Sociedad Argentina de Endometriosis**

Vice Presidente - SAE

Ambassador - World Endometriosis Society

Debemos considerar que la **infertilidad** es un **síntoma** muy frecuente de la endometriosis

T. D'Hooge en el X Congreso Mundial de Endometriosis, Melbourne, Australia, Marzo de 2008 presentó un trabajo reciente de investigación clínica en el que encontró un

47%

de endometriosis en pacientes **subfértiles** a las que se les practicó una laparoscopia como parte del estudio de rutina por infertilidad

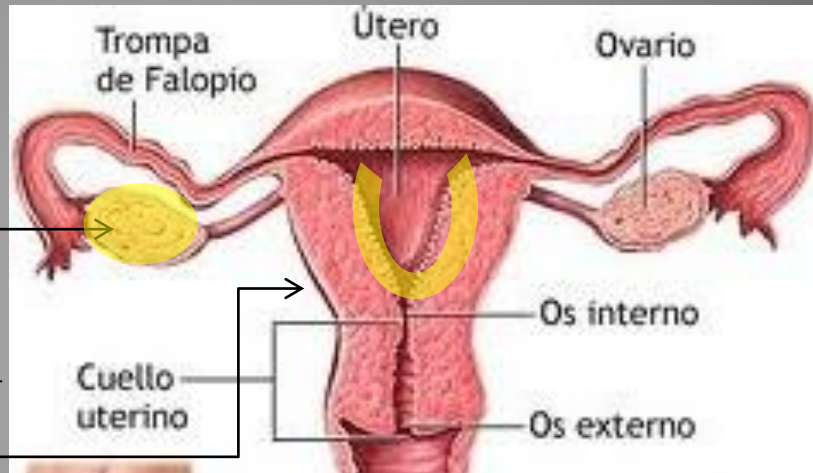
La endometriosis puede afectar la fertilidad de distintas maneras:

- * generando un medio **histoquímicamente hostil** para la **foliculogénesis** y la **implantación** embrionaria
- * alterando la **anatomía funcional pelviana** - bloqueo tubo/ovárico, daño tubario, etc.
- * disminuyendo la **reserva ovárica** por la acción de los **endometriomas** y/o la **cirugía** necesaria para su tratamiento

El daño producido por las sustancias **inmunohistoquímicas anormales** presentes en la pelvis de la paciente con endometriosis puede afectar la **calidad de los óvulos** o la **receptividad endometrial**

Ovarios - sitio de producción de los óvulos

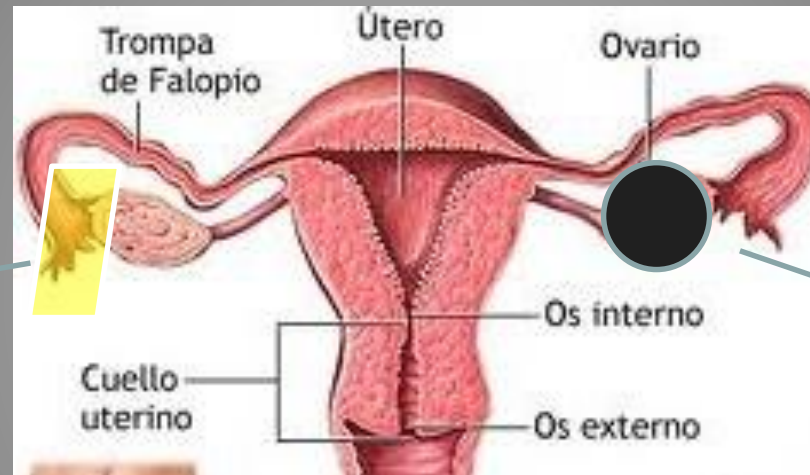
Endometrio - donde se implantan los embriones



La endometriosis produce un cuadro inflamatorio crónico
- una "peritonitis" crónica sin infección -



La endometriosis también produce **daño anatómico** que afecta la fisiología reproductiva



Produciendo adherencias que alteren la función de las trompas de Falopio

Produciendo quistes que alteran la función del ovario y/o lo dañan limitando su capacidad de generar óvulos

A mayor progresión de la enfermedad, mayor dificultad para revertir el daño anatómico



El tratamiento primario de la infertilidad asociada a la endometriosis es el....

Quirúrgico

...considerando que la **laparoscopia** consituye el “**gold standard**” dentro de los distintos medios empleados para su diagnóstico

y que la misma idealmente debe ser realizada por un operador **idóneo** que tenga la posibilidad de aprovechar el evento **diagnóstico** para realizar un **completo tratamiento** quirúrgico de la enfermedad.

La **cirugía** es siempre el primer tratamiento en la infertilidad asociada a la endometriosis

The dilemma of endometriosis:
is consensus possible with an enigma?

Camran Nezhat, Eva D. Littman, Ruth B. Lathi, Bulent Berker, Lynn M. Westphal,
Linda C. Giudice, Amin A. Milki

Fertility and Sterility

December 2005 (Vol. 84, Issue 6, Pages 1587-1588)

Tratar mediante procedimientos de **fertilización asistida** a una paciente con endometriosis **sin** antes realizar la **escisión quirúrgica** de las lesiones conlleva el riesgo de hacer progresar la enfermedad

Los autores citan a Tanahatoe quién demostró que evaluando mediante la **laparoscopia** a sus pacientes de fertilidad (y tratando la endometriosis cuando estaba presente) resultó en un **25%** de casos en los que **no** fue necesaria la fertilización asistida

El tratamiento **médico** de la infertilidad asociada a la endometriosis es **controversial**, excepción hecha de los

Procedimientos de **estimulación ovárica controlada**

Solos o asociados a tratamientos de **fertilización asistida de baja complejidad** - inseminación intrauterina

○ los procedimientos de **fertilización in vitro** convencional / ICSI

En el caso de la **FIV** se discute acerca del protocolo de estimulación ovárica ideal sin llegar a un acuerdo final

Muchos prefieren los ciclos de **análogos de GnRH** iniciados en la **fase lútea** previa como mecanismo de inhibir el estado inflamatorio crónico asociado a la endometriosis - producto del exceso de sustancias inmunohistoquímicas presentes en los fluidos pelvianos, tubarios y endouterinos de las pacientes portadoras de la enfermedad

Para otros, se logran mejores resultados empleando **antagonistas de GnRH** en ciclos posteriores a **freno ovárico** con **ACOs**

Aceptando siempre que los resultados en **tasas** de fertilización, implantación, embarazo y recién nacido vivo **son menores** con respecto a otras causas de infertilidad

Un conflicto en curso deriva de la **mala relación** que existe entre

la clasificación **rASRM**

la más utilizada a nivel mundial para establecer el grado de severidad de la enfermedad

y la **fertilidad esperada**

en cada paciente luego de la laparoscopia y la clasificación del **estadio** de endometriosis que presenta

Pregnancy rates can be predicted by validated endometriosis fertility index (EFI). G. D. Adamson, D. J. Pasta. Fertility Physicians of Northern CA and Advanced Reproductive Care, Palo Alto, CA.



Table A. Endometriosis fertility index (EFI).

Historical factors		Surgical factors	
Points	Description	Points	Description
2	If age is ≤ 35 years	3	If LF score = 7–8 (high score)
1	If age is 36–39 years	2	If LF score = 4–6 (moderate score)
0	If age is ≥ 40 years	0	If LF score = 1–3 (low score)
2	If years infertile is ≤ 3	1	If AFS endometriosis lesion score < 16
0	If years infertile is > 3	0	If AFS endometriosis lesion score ≥ 16
1	If there is a history of prior pregnancy	1	If AFS total score < 71
0	If there is no history of prior pregnancy	0	If AFS total score ≥ 71

Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis:

Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis:

laparoscopia diagn

EL USO DE ANALOGOS SOLO ESTA RESERVADO A CASOS ASOCIADOS A INTENSO SINDROME DOLOROSO - POR PERIODOS DE 3 A 4 MESES

Condu según la edad

570 m gía, edad de la asociados

Baja comple

Baja complejidad solo con restituo ad integro

FIV

FIV

ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis

Hum. Reprod. Advance Access originally published online on June 24, 2005

Stephen Kennedy^{1,10}, Agneta Bergqvist², Charles Chapron³, Thomas D'Hooghe⁴, Gerard Dunselman⁵, Robert Greb⁶, Lone Hummelshoj⁷, Andrew Prentice⁸, Ertan Saridogan⁹ on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group*

Objetivo: guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis y sus síntomas asociados



All classification systems for endometriosis are subjective and correlate poorly with pain symptoms, but may be of value in infertility prognosis and management (Chapron *et al.*, 2003b; D'Hooghe *et al.*, 2003).

Evidence
level 3

Los actuales sistemas de **clasificación** pueden ser de utilidad en el **pronóstico** y el **manejo** de la **infertilidad** asociada a EDT



Suppression of ovarian function to improve fertility in minimal–mild endometriosis is not effective and should not be offered for this indication alone (Hughes *et al.*, 2004). There is no evidence of its effectiveness in more severe disease.

Evidence level 1a

La **supresión ovárica** en los casos **mínimos y leves** no es efectiva y **no** debe ser considerara para el tratamiento de la **infertilidad asociada**. **No** hay evidencia de su efectividad en los casos **más severos**.



Ablation of endometriotic lesions plus adhesiolysis to improve fertility in minimal-mild endometriosis is effective compared to diagnostic laparoscopy alone (Jacobson *et al.*, 2004b).

Evidence
level 1a

La **ablación** de las lesiones + **adhesiolisis** laparoscópica en los casos **minimos y leves** es efectiva comparado a la laparoscopia **solo diagnóstica**



No RCT or meta-analyses are available to answer the question whether surgical excision of moderate–severe endometriosis enhances pregnancy rates. Based upon three studies (Adamson *et al.*, 1993; Guzick *et al.*, 1997; Osuga *et al.*, 2002) there seems to be a negative correlation between the stage of endometriosis and the spontaneous cumulative pregnancy rate after surgical removal of endometriosis, but statistical significance was only reached in one study (Osuga *et al.*, 2002).

Evidence
level 3

Analizando **tres** estudios aparece una **correlación negativa** entre el **estadio** de la enfermedad y la **tasa acumulativa de embarazo espontáneo** luego de la **cirugía ablativa radical**. Solo uno tiene significancia estadística



Laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas >4 cm diameter improves fertility compared to drainage and coagulation (Beretta *et al.*, 1998; Chapron *et al.*, 2002)
Coagulation or laser vaporization of endometriomas without excision of the pseudocapsule is associated with a significantly increased risk of cyst recurrence (Vercellini *et al.*, 2003b).

Evidence level 1b

La quistectomía laparoscópica de los endometriomas > 4 cm mejoran las tasas de embarazo vs drenaje y coagulación. Este último procedimiento se asocia a mayor tasa de recurrencia.



Treatment with danazol or a GnRH agonist after surgery does not improve fertility compared with expectant management (Parazzini *et al.*, 1994; Bianchi *et al.*, 1999; Vercellini *et al.*, 1999b; Busacca *et al.*, 2001).

Evidence level 1b

El uso de **DNZL** o un **agonista de GnRH** luego de la cirugía **no mejora** la fertilidad vs tratamiento expectante.



Treatment with intrauterine insemination (IUI) improves fertility in minimal–mild endometriosis: IUI with ovarian stimulation is effective but the role of unstimulated IUI is uncertain (Tummon *et al.*, 1997).

Evidence
level 1b

La **inseminación intrauterina** mejora la fertilidad en los casos **mínimos y leves** cuando se la realiza en ciclos estimulados. Sin estímulo avarico, su rol es incierto.



IVF is appropriate treatment especially if tubal function is compromised, if there is also male factor infertility, and/or other treatments have failed.

Evidence level 2b

Los procedimientos de **FIV** son apropiados, especialmente cuando hay **compromiso tubario**, cuando coexiste el **factor masculino** o ante el **fracaso** de otros tratamientos.



IVF pregnancy rates are lower in patients with endometriosis than in those with tubal infertility (Barnhart *et al.*, 2002).

Evidence level 1a

Las **tasas** de embarazo son **menores** cuando se realiza un procedimiento de **FIV** a una paciente con **EDT** comparadas a las del factor tubario.



Laparoscopic ovarian cystectomy is recommended if an ovarian endometrioma ≥ 4 cm in diameter is present to confirm the diagnosis histologically; reduce the risk of infection; improve access to follicles and possibly improve ovarian response. The woman should be counselled regarding the risks of reduced ovarian function after surgery and the loss of the ovary. The decision should be reconsidered if she has had previous ovarian surgery.

La **quistectomía** de endometriomas **> 4 cm** se recomienda antes del **FIV** porque....

- * Confirma la histología
- * Reduce el riesgo de infección en la punción
- * Mejora el acceso a los folículos
- * Podría mejorar la respuesta ovárica



Laparoscopic ovarian cystectomy is recommended if an ovarian endometrioma ≥ 4 cm in diameter is present to confirm the diagnosis histologically; reduce the risk of infection; improve access to follicles and possibly improve ovarian response. The woman should be counselled regarding the risks of reduced ovarian function after surgery and the loss of the ovary. The decision should be reconsidered if she has had previous ovarian surgery.

Riesgo: que la cirugía implique una **disminución de la reserva ovárica**, o inclusive la **pérdida del ovario**, sobre todo en **re-operaciones**

*National Collaborating Centre for
Women's and Children's Health*

Fertility

assessment and
treatment for people
with fertility problems

Fertility

assessment and
treatment for people
with fertility problems

Chapter 9 Medical and surgical management of endometriosis

9.1 Medical management (ovarian suppression)

9.2 Surgical ablation

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis de 16 trabajos randomizados y controlados comparando la efectividad del uso de agentes supresores de la actividad ovárica vs no tratamiento en casos de endometriosis mínima y leve

16 trabajos: MXPRG, GSTRN, ACO, GnRH vs no trat. (1)

10 trabajos: MXPRG, GSTRN, ACO, GnRH vs DNZL (2)

El uso de estos tratamientos no mejoró las tasas de embarazo clínico

(1) OR = 0.74; 95% CI 0.48 - 1.15

(2) OR 1.3; 95% CI 0.97 - 1.76

Nivel de evidencia Ia

En otro estudio, comparando

MXPRG vs placebo (3)

Encontraron resultados similares

(3)

Nivel de evidencia IB

Por lo que los autores recomiendan
NO
administrar tratamiento médico en la
endometriosis mínima o leve cuando lo
que se busca es un embarazo

La revisión sistemática y el metanálisis de solo 2 estudios randomizados y controlados (con un "n" total de 444 pacientes) demostró que

La **ablación** o la **resección** de las lesiones endometriósicas, seguido de **adhesiolisis**, por vía **laparoscópica**, en los casos mínimos y leves, ↑ las tasas de embarazo clínico y de nacidos vivos **(4)**

(4) OR 1.64; 95% CI 1.05 - 2.57

Nivel de evidencia Ia

En los casos leves

La tasa de embarazo luego de un tratamiento quirúrgico laparoscópico fue de **81%**

Y solo **54%** mediante tratamiento médico

Nivel de evidencia II b

En los casos moderados y severos, analizando solo estudios de cohorte

La tasa de embarazo luego de un tratamiento quirúrgico laparoscópico fue de **54 a 66%**

Vs **36 a 45%** utilizando laparotomía

Nivel de evidencia II b

En un estudio randomizado y controlado pudo demostrarse que

La **quistectomía** del **endometrioma** aumentaba las tasas de embarazo a los 24 meses vs solo **evacuación** y **coagulación** interna del quiste (5)

(5) 66.7% vs 23.5% / OR 2.83; 95% CI 1.01- 7.50

Nivel de evidencia Ib

El tratamiento médico postoperatorio utilizando análogos de GnRH no brinda beneficio alguno con respecto a las tasas de embarazo

11.6 a 33% con análogos vs 18.4 a 40% sin tratamiento

Tampoco el Danazol tuvo impacto positivo en las tasas de embarazo, utilizado luego de la cirugía

55% con DNZL vx 50% sin tratamiento

Nivel de evidencia Ib

Por lo que los autores recomiendan:

Realizar **ablación o eccisión + adhesiolisis** utilizando la laparoscopia en los casos **mínimos y leves**

Tratar los **endometriomas** mediante la **quistectomía**

Hacer tratamiento **quirúrgico** en los casos **moderados y severos** idealmente mediante **laparoscopia**

NO indicar tratamiento médico después de la cirugía

En mi experiencia,

El tratamiento **médico** postoperatorio - supresión ovárica durante 3 ó 4 meses - podría tener dos indicaciones:

Para alivio de los síntomas en los casos en los que se asocia **dolor discapacitante**

Como **inhibidor** del **disturbio inmunohistoquímico** presente en las endometriosis **muy activas** a los fines de **mejorar** la **calidad ovocitaria** y la **tasa** de implantación, previo a un procedimiento de FIV



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Suppression of ovarian function to improve fertility in minimal–mild endometriosis is not effective and should not be offered for this indication alone. There is no evidence of its effectiveness in more severe disease.

No debe indicarse la **supresión ovárica** en los casos de infertilidad asociada a endometriosis mínima o leve - no hay evidencia de su eficacia en estadios mas severos de la enfermedad.



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Ablation of endometriotic lesions plus adhesiolysis to improve fertility in minimal–mild endometriosis is effective compared with diagnostic laparoscopy alone.

La **ablación** de las lesiones + **adhesiolisis** mejora la fertilidad vs laparoscopia **solo diagnóstica**



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

The role of surgery in improving pregnancy rates for moderate-severe disease is uncertain.

Para el RCOG el rol de la **cirugía** en los casos **moderados** y **severos** es **incierto** como instrumento para mejorar la fertilidad



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas is better than drainage and coagulation.

La quistectomía del endometrioma es mejor que el drenaje/coag.



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Postoperative hormonal treatment has no beneficial effect on pregnancy rates after surgery.

El tratamiento **médico** postoperatorio **no** tiene efecto benéfico sobre la posibilidad de lograr el embarazo



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Tubal flushing appears to improve pregnancy rates in women with endometriosis-associated infertility.

El **lavado tubario** con medio oleoso - por ejemplo al realizar una HSG - tiene efecto **positivo** en la fertilidad de la paciente con EDT

En mi experiencia eso explicaría posiblemente también el aumento del número de embarazos luego de una *histeroscopia* o la *cromotubación* durante la laparoscopia en las pacientes con EDT mínima y leve

David Adamson **Presidente, ASRM**



Surgical treatment of EDT before IVF

El diagnóstico temprano por laparoscopia de la EDT permite el tratamiento mas apropiado y efectivo

Es la oportunidad, además, para el diagnóstico y/o tratamiento de otras localizaciones de la enfermedad - que pueden no relacionarse con la infertilidad (ej. Lesiones intestinales)

David Adamson **Presidente, ASRM**

Surgical treatment of EDT before IVF

Utilizando tablas de vida, a los 2 años de la cirugía laparoscópica, se comprueban los siguientes resultados cumulativos de FIV:

- 60 % de embarazos en estadíos I y II

- 50% en el caso de la enfermedad moderada

- 40% para los casos severos

David Adamson **Presidente, ASRM**

Surgical treatment of EDT before IVF

Los resultados cumulativos a 2 años empleando FIV luego de supresión ovárica con laparoscopia **SOLO** diagnóstica son:

- **50%** de embarazos en estadíos I y II

- **40%** en el caso de la enfermedad moderada

- **15%** para los casos severos

David Adamson **Presidente, ASRM**



Surgical treatment of EDT before IVF

Estadísticamente, la CIRUGIA LAPAROSCOPICA obtiene resultados similares a la LAPAROTOMIA en los estadios I y II

David Adamson *Presidente, ASRM*

Surgical treatment of EDT before IVF

Estadísticamente, la **CIRUGIA LAPAROSCOPICA** obtiene resultados similares a la **LAPAROTOMIA** en los estadios I y II

En los estadios **III y IV** la **LAPAROSCOPIA** es superior en resultados vs. la **LAPAROTOMIA**

El riesgo de embarazo luego de la laparoscopia es de **1.87** ($p=0.031$)

David Adamson *Presidente, ASRM*

Surgical treatment of EDT before IVF

La cirugía laparoscópica bien realizada es un tratamiento efectivo, en cualquier estado de la enfermedad (rASRM), incluyendo endometriomas y enfermedad del Douglas

Si el embarazo no ocurre entre los 9 a 15 meses luego de la cirugía, la REPETICION DE LA LAPAROSCOPIA puede ser beneficiosa en algunos casos, tanto en lo que respecta a la fertilidad como a la recurrencia del dolor

En los casos de endometriomas de gran tamaño (¿+de 3 cm? ¿+ de 4 cm?) la cirugía está recomendada antes de practicar una fertilización in vitro

David Adamson **Presidente, ASRM**



Surgical treatment of EDT before IVF

La cirugía permite en muchos casos la búsqueda del embarazo espontáneo hasta que llega la oportunidad de practicar una FIV

Lo que aumenta **significativamente** el número final de embarazos obtenidos



sae

Sociedad Argentina
de Endometriosis