

Simposio sobre Diagnóstico y tratamiento de la Endometriosis

Endometriosis y Fertilidad

Edgardo D. Rolla

Médico Ginecólogo

Especialista en Medicina Reproductiva y Cirugía Laparoscópica

Vice Presidente - Sociedad Argentina de Endometriosis

Expert - The 2011 Montpellier Consensus on Endometriosis

Ambassador - World Endometriosis Society



12TH WORLD
CONGRESS ON
ENDOMETRIOSIS

30 April to 3 May 2014 - Sao Paulo, Brazil

www.endometriosis.ca/wce2014

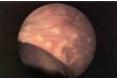
La *infertilidad* es el segundo síntoma más frecuente de la endometriosis, luego del *dolor pelviano*

Con gran frecuencia, la *infertilidad* se asocia a cuadros de dolor pelviano crónico, dismenorrea y dispareunia

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 subfértilas a las que se les practicó una laparoscopía como parte del estudio de rutina por infertilidad



La endometriosis puede afectar la fertilidad de distintas maneras:

- * generando un medio **histoquimicamente 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**



23. Pathophysiology of Infertility in Endometriosis

Linda C. Giudice MD, PhD, MSc³, Johannes L. H. Evers MD, PhD, FRCOG (ad eudem)⁴, David L. Healy BMedSci, MBBS, PhD, FRANZCOG, CREI, FRCOG (ad eudem)⁵ Bruce A. Lessey MD, PhD¹, Steven L. Young MD, PhD²

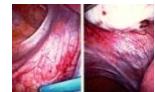
Published Online: 25 JAN 2012

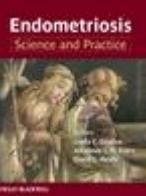
"La endometriosis es responsable de la mayoría de las infertilidades"

"La asociación entre la endometriosis y la infertilidad es causal"

"Luego de un ciclo menstrual, la endometriosis causa una cantidad por

"....50% de aquellas mujeres que padecen endometriosis presentan infertilidad"





23. Pathophysiology of Infertility in Endometriosis

Linda C. Giudice MD, PhD, MSc3, Johannes L. H. Evers MD, PhD, FRCOG (ad eudem)4, David L. Healy BMedSci, MBBS, PhD, FRANZCOG, CREI, FRCOG (ad eudem)5

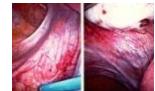
Bruce A. Lessey MD, PhD1, Steven L. Young MD, PhD2

Published Online: 25 JAN 2012

"La patofisiología de la infertilidad asociada a la endometriosis no se comprende claramente aún"

".....pero seguramente se vincula al origen, mantenimiento y recurrencia de la enfermedad"

"Las alteraciones presentes en el endometrio eutópico de las portadoras de endometriosis sugiere la existencia de una resistencia a la progesterona y una exagerada sensibilidad a los estrógenos"





23. Pathophysiology of Infertility in Endometriosis

Linda C. Giudice MD, PhD, MSc³, Johannes L. H. Evers MD, PhD, FRCOG (ad eudem)⁴, David L. Healy BMedSci, MBBS, PhD, FRANZCOG, CREI, FRCOG (ad eudem)⁵

Bruce A. Lessey MD, PhD¹, Steven L. Young MD, PhD²

Published Online: 25 JAN 2012

"Las teorías más extendidas acerca de la infertilidad asociada a la endometriosis"

"Mecanismos implicados en la infertilidad"

"Estudios realizados en las mujeres infertiles"

"La infertilidad es más común en las mujeres con endometriosis que no tienen lesiones visibles"

"Jansen reportó una TASA MENSUAL DE FERTILIDAD de 0.12 en mujeres "normales" vs. 0.036 en las afectadas por endometriosis"

"La misma sería la razón para la menor tasa de abortos espontáneos en las mujeres con endometriosis"

"También se han observado tasas más bajas de nacimientos vivos"

"Las tasas de nacimientos vivos son más bajas en las mujeres con endometriosis"



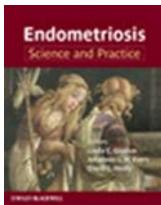


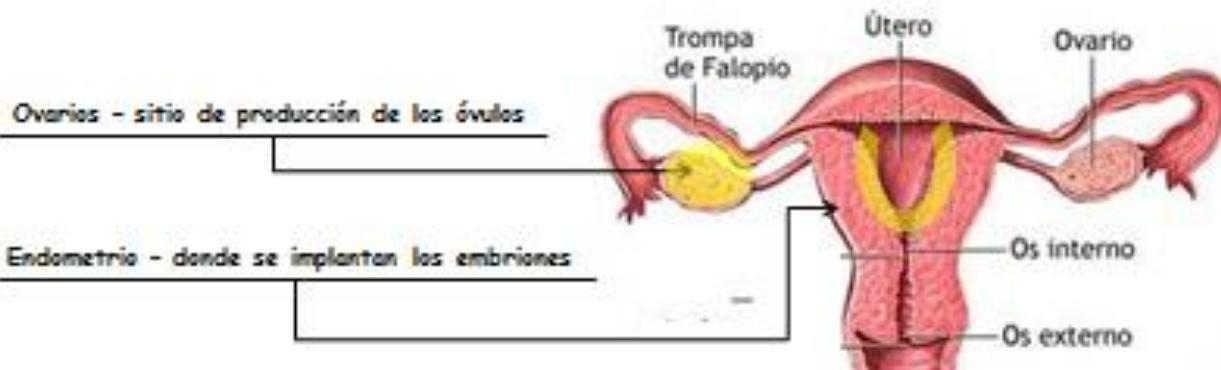
Tabla 23.1 Mecanismos propuestos para la infertilidad asociada a la endometriosis

Causa imputada	Mecanismo propuesto
Folículogénesis/ovulación	Crecimiento folicular anormal o disfunción ovocitaria
Función luteal	Función alterada, deficiencia enzimática o vida media acortada del CA – niveles elevados de progesterona en la fase pregestacional
Ovulación	Luteinización sin ruptura folicular (LUF)
Obstáculos mecánicos / dificultad p/ cap. Oocit.	Adherencias, distorsiones anatómicas, endometriomas
Disfunción inmunológica / inflamación	Regulación de los linfocitos T, tolerancia o rechazo embrionario, células "NK"
Receptividad endometrial / endometrio eutópico anormal	Resistencia a la progesterona o dominancia estrogénica, aumento de la actividad de las aromatasa
Inducción de alteraciones en la calidad o función espermática	Disminución de la motilidad, de la capacidad fertilizante, de la reacción acrosomal – secuestro de los espermatozoides por los macrófagos
Calidad embrionaria	Cambios embrionarios inducidos por la endometriosis
Factores peritoneales	Señales inapropiadas, alteraciones en las señales de los factores de crecimiento y/o citoquinas, cambios inflamatorios, alteraciones tubarias, en las gametas y el endometrio



¿Cómo afecta la endometriosis la fertilidad de la mujer?

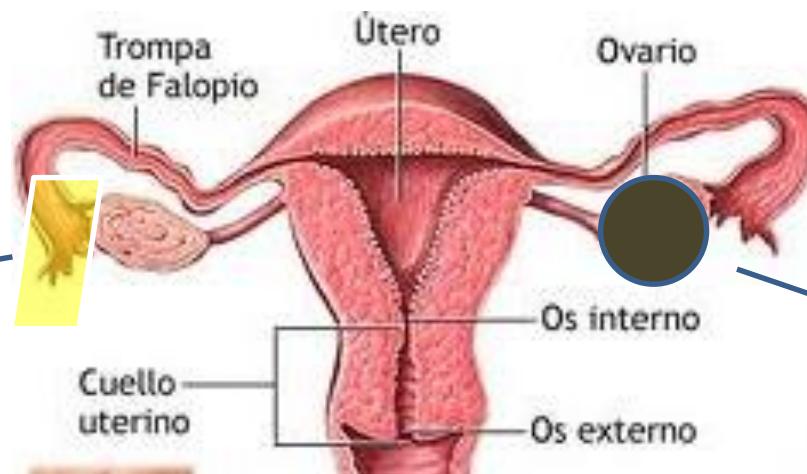
En general, provocando un cuadro inflamatorio crónico que induce la producción de distintas substancias que alteran la calidad de los óvulos producidos por los ovarios, y el endometrio, lugar en donde se deben implantar los embriones



E. D. Rolla – Charla para pacientes – Univ. Maimónides – Marzo 2012

La endometriosis también afecta la fertilidad cuando altera la anatomía de la pelvis y daña los órganos genitales internos (ejemplos)

Producido
adherencias que
alteren la función
de las trompas de
Falopio



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

E. D. Rolla – Charla para pacientes – Univ. Maimónides – Marzo 2012

¿Que dicen las sociedades de medicina reproductiva sobre la infertilidad asociada a la endometriosis?

- En las formas mínimas y leves la supresión ovárica no es efectiva a los fines de mejorar la fertilidad
- La resección de las lesiones endometrióticas y la adhesiolisis es superior a la laparoscopía exclusivamente diagnóstica en estos estadios
- No hay evidencia suficiente como para determinar si la resección quirúrgica de las lesiones mejora las chances de embarazo en los casos moderados y severos
- La FIV es un tratamiento indicado, especialmente cuando coexisten otras causas de infertilidad, o ante el fracaso de otros tratamientos
- Las tasas de embarazo por FIV de las portadoras de endometriosis son menores que las de las pacientes que presentan obstrucción tubaria



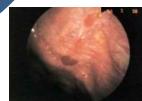
¿Qué se sabe?

- Hay pocos estudios randomizados y controlados acerca del tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis
- Para el manejo de estas se deben considerar la edad, el tiempo de infertilidad, la historia familiar, la coexistencia de dolor pelviano y el estadio de la enfermedad
- Al realizar la laparoscopía, el cirujano debe destruir o resecar en forma segura todas las lesiones visibles
- En los casos mínimos y leves - en las pacientes jóvenes - se puede hacer un manejo expectante o inducir la ovulación y/o realizar una inseminación intrauterina
- Las mujeres mayores de 35 años de edad deberían ser tratadas mediante inseminación bajo estímulo ovárico, o FIV
- En los estadios moderado y severo se indica la cirugía laparoscópica conservadora - incluyendo eventual conversión a laparotomía
- Si el embarazo no ocurre en esos casos, o cuando la edad reproductiva es avanzada, la FIV es una alternativa efectiva



¿Que dice la infertilidad?

- La supresión de la función ovárica en la endometriosis mínima y leve no es efectiva - no debe indicarse
- No hay evidencia de su utilidad en casos más severos
- La ablación de las lesiones y la adhesiolisis es útil para mejorar la fertilidad en los casos mínimos y leves
- En las moderadas y severas el rol de la cirugía es incierto
- La quistectomía del endometrioma es mejor que el drenaje y coagulación del lecho del quiste
- El tratamiento hormonal post-quirúrgico no aumenta las tasas de embarazo
- El lavado tubario mejora las tasas de fertilidad en los casos de infertilidad asociada a la endometriosis
- La inseminación intrauterina mejora la fertilidad en los estadios mínimos y leves
- La FIV es un tratamiento apropiado, en especial cuando hay compromiso tubario o factores asociados
- La quistectomía laparoscópica se recomienda cuando el tamaño es mayor a 4 cm
- La supresión ovárica por 3 a 6 meses luego de la cirugía mejora los resultados de la FIV
- Las asociaciones de ayuda de pacientes son útiles para la consejería, apoyo e información



- La cirugía laparoscópica mejora las tasas de fertilidad en los casos mínimos y leves
- En la endometriosis profunda infiltrante el efecto de la cirugía es controversial
- La extirpación de endometriomas mayores a 3 cm puede mejorar la fertilidad
- Los tratamientos hormonales no mejoran la fertilidad y no deben ofrecerse
- Excepción hecha de la supresión ovárica por 3 a 6 meses antes de la FIV



Montpellier 2011 evidence based guideline on the management of endometriosis





Objetivo: lograr consenso acerca del manejo óptimo de la endometriosis con las herramientas de las que disponemos en la actualidad, otorgando relevancia al impacto y los resultados de los tratamientos brindados a las pacientes, con especial atención en lo referente a la efectividad de los mismos, así como al daño potencial que estos puedan causar, incluyendo información acerca del costo y la disponibilidad de estos tratamientos .

Montpellier 2011 evidence based guideline on the management of endometriosis



Preliminary programme

VENUE: Amphithéâtre d'anatomie, Montpellier Medical School

08.00-08.50 Welcome and concept, including AGREE tool, guidelines, and consensus processes; viability of 'patient clustering' and different sub-groups of women with endometriosis in relation to their clinical management

08.50-09.10 Clinical diagnosis of endometriosis, including potential bio-markers

09.10-09.30 Cause of pain in endometriosis

09.30-09.50 Cause of infertility in endometriosis

09.50-10.10 Risk of lifestyle factors (including diet)

10.10-10.30 REFRESHMENT BREAK

10.30-10.50 The role of centres of "expertise"/specialist in the management of endometriosis

10.50-11.10 The role of support organisations in the management of endometriosis

11.10-11.30 Symptom management – empirical treatment (without surgical diagnosis)

11.30-11.50 Symptom management – surgical therapies

11.50-12.10 Symptom management – medical therapies (after surgical diagnosis)

12.10-13.00 LUNCH (preceded by photographs)

13.00-13.20 Symptom management – complementary therapies

13.20-13.40 Symptom management – emerging therapies

13.40-14.00 Fertility treatment – IUI (stimulated and un-stimulated) and IVF

14.00-14.20 Fertility treatment – surgical therapies

14.20-14.45 REFRESHMENT BREAK

14.45-15.05 Fertility treatment – adjunct therapies to ART (including medical and surgical)

15.05-15.25 Fertility treatment – emerging/newer therapies

15.25-16.00 Summary discussion of consensus/controversy, further plan, and close

Montpellier 2011 evidence based guideline on the management of endometriosis



Confirmed participating societies

ESHRE

ASRM

AAGL

ESGE

ISGE

IFFS

AGES

SOGC

FIGO

SGI

ALMER

RANZCOG

Cochrane Collaboration

Endometriosis Foundation of America

European Endometriosis Liga

Endometriose Foreningen (Denmark)

Endometrioosiyhdistys (Finland)

Samtök Kvenna með Endómetríusu (Iceland)

Associazione Italiana Endometriosi Onlus (Italy)

Endometriose Stichting (Netherlands)

Endometriosis New Zealand

Endometrioseforeningen (Norway)

Fundación Puertorriqueña de Pacientes con Endometriosis (Puerto Rico)

Asociacion de Afectadas de Endometriosis de Madrid (Spain)

Endometriosföreningen (Sweden)

JOYCE Support Centre (Uganda)

Endometriosis UK

Endometriosis SHE Trust UK

Endometriosis Research Center (USA)

Endometriosis Association (USA)

World Endometriosis Society

World Endometriosis Research Foundation



Expertos participantes del Consenso:

Thomas D'Hooghe; Gerard Dunselman; Robert Taylor; Pamela Stratton; Charles Miller; Jim Tsaltas; Sukhbir Singh; Edgardo D Rolla; Neil Johnson; Cindy Farquhar; Luk Rombauts; Carlos Petta; Karl-Werner Schweppe; Paolo Vercellini; Liselotte Mettler; Robert Shaw; Ali Akoum; Linda Giudice; Bernard Hédon; Naoki Terakawa; Hans Evers; Mauricio Abrao; Robert Schenken; David Adamson; Deborah Bush, Nicole Persson; Jan Hayslip

Directores / Coordinadores:

Neil Johnson (N.Z.) y Lone Hummelshoj (World Endometriosis Society)

Montpellier 2011 evidence based guideline on the management of endometriosis



- La cirugía laparoscópica mejora la fertilidad en los estadios 1 y 2 (evidencia de alto nivel)
- Es mejor extirpar que coagular las lesiones, sobre todo cuando coexiste dolor, aunque los ensayos prospectivos/randomizados no han demostrado la superioridad de una conducta por sobre la otra

19. Laparoscopic surgical removal of endometriosis	
Description	Laparoscopic removal of endometriosis
Mechanism of action	Surgical resection of endometriotic lesions
Volume of evidence	Systematic review of RCTs with pain and/or infertility - Observational studies Observational studies
Consistency of evidence	Poor – heterogeneity
Applicability of evidence	Applicable
Effectiveness	Systematic review of RCTs comparing laparoscopic removal of endometriosis with other treatments. First operations tend to be more effective than subsequent surgical procedures, the prevalence of pain after surgery being approximately half that with primary surgery.
Adverse effects	Complications of laparoscopic surgery.
GRADE – evidence quality	Moderate for laparoscopic surgery – trial results not consistent. Low for repeat surgery – observational studies only. Low for laparoscopic surgery following failed IVF – observational studies only.
Consensus	
Consensus statement	<p>Q47: Laparoscopic surgical removal of endometriosis improves fertility in stage 1 and 2 endometriosis (strong).</p> <p>Q48: Although RCTs have failed to demonstrate benefit of excision over ablation, it is recommended to excise lesions where possible, especially where pain is present (weak).</p>
References	Jacobson et al (2009); Vercellini et al (2009)



- La quistectomía del endometrioma se prefiere - cuando es posible - al drenaje y coagulación a los fines de mejorar la fertilidad (evidencia de alto nivel)**

for endometrioma, where the entire

stration and electrocoagulation) of cyst is opened, its contents drained the cyst wall.

preferably retaining as much normal ane fertility.

laparoscopic cystectomy versus omentomas.

of ovarian surgery for endometriomas

omas $\geq 4\text{cm}$ is associated with rates compared to drainage and

re improved and it is believed that prior surgery for endometriomas. accompanying stripping endometriomas, that this is worse for stripping versus

	ing suturing versus electrosurgical diathermy for haemostasis, with adhesions as outcome.
--	---

Laparoscopic cystectomy for endometriomas $\geq 4\text{cm}$ is associated with improved survival and lower recurrence rates compared to drainage and coagulation.

If IVF is required, success may be improved and it is believed that pelvic infection risk is reduced by prior surgery for endometriomas. Harmful effects of the coagulation nerve may accompany stripping endometriomas, although there is insufficient evidence that this is worse for stripping versus drainage and coagulation.

One small RCT examining suturing versus electrosurgical diathermy for haemostasis, with adhesions as outcome.

Complications of laparoscopic surgery.

High.

Q49:

Laparoscopic excision (cystectomy) for endometriomas is preferred where possible to laparoscopic ablation (drainage and coagulation) to enhance fertility (strong)

Hart et al (2011); Pellicano et al (2008).



- No está claro cuál es la mejor táctica quirúrgica para la paciente infértil con endometriosis profundamente infiltrante (*evidencias de baja calidad*)
- Está claro que este tipo de cirugías solo pueden realizarlas cirujanos experimentados en centros de referencia (*evidencia de baja calidad*)

21. Surgery for deep infiltrating endometriosis (DIE)	
Description	Concerning the removal of unoperated DIE. If lesions are present, If D
Mechanism of action	Removal of the disease.
Volume of evidence	Primary studies.
Consistency of evidence	Poor.
Applicability of evidence	Difficult to apply the findings, including dependence on the quality of access to appropriate services. In the same studies, variables such as age, parity, and poor description of drop-out were not considered.
Effectiveness	Suggestion of improved outcomes in terms of pain relief and post-operative quality of life.
Adverse effects	Variable reports of complications during intra- and post-operative procedures, ranging from 0-13%.
GRADE – evidence quality	Very low, owing to the heterogeneity, as well as volume, consistency and applicability of the available studies.
Consensus	
Consensus statement	<p>Q50: There is no clarity as to the best surgical approach to DIE in women with infertility (weak).</p> <p>Q51: What is clear is that highly specialised surgical expertise is required by surgeons, who undertake this kind of surgery, and it should be undertaken only within centres of expertise (weak).</p>
References	Chapron et al (1999); Vercellini et al (2006); Barri et al (2010).



- El tratamiento médico luego de la laparoscopía no ha demostrado beneficio en lo que hace a la fertilidad (evidencia de alta calidad)

Medical adjunct therapy in conjunction with laparoscopic surgery for infertility	
Volumnous endometriotic lesions	No evidence of benefit from pre- and/or postoperative adjunct hormonal medical therapy.
Women with mild endometriosis	Adjunctive medical therapy may be considered to suppress endometriosis and enhance fertility.
Effectiveness	GRADE summary of evidence: Moderate quality evidence from a systematic review of 16 RCTs.
Consistency of evidence	Homogeneous.
Applicability of evidence	Applicable.
Effectiveness	No evidence of any fertility benefit from postoperative medical therapy.
Adverse effects	No evidence of benefit of pre- and postoperative medical therapy versus preoperative medical therapy alone (1 RCT).
GRADE – evidence quality	No trials compared preoperative medical therapy to surgery alone.
Consensus	No trials compared pre- and postoperative medical therapy to surgery alone.
Consensus statement	Q52: Medical adjunct therapy in conjunction with laparoscopic surgery has not been shown to have fertility benefit (strong)
References	Furness et al (2004).



* No hay evidencia que sugiera la conveniencia de prescribir estimulación de la ovulación como único tratamiento - ninguna evidencia dice que un esquema de estímulo sea mejor que otro (*bajo nivel de evidencia*)

23-a. Controlled ovarian stimulation

Description	Letrozole versus gonadotrophins.
Mechanism of action	Different methods of stimulation. Letrozole inhibits aromatase, which converts androgens to estrogens, thus reducing the levels of estrogens and stimulating follicular development.
Volume of evidence	Letrozole versus gonadotrophins. RCT n=20 women.
Consistency of evidence	Minimal evidence.
Applicability of evidence	Applicable.
Effectiveness	Letrozole versus gonadotrophins. Higher total number of follicles with gonadotrophins, but no difference in a difference in pregnancy rate per completed cycle.
Adverse effects	Multiple pregnancy.
GRADE – evidence quality	Low – single very small RCT n=20.
Consensus	
Consensus statement	Q53: For controlled ovarian stimulation there is no evidence to support the use of ovarian stimulation alone and insufficient evidence to recommend one agent over another (weak).
References	Aygen et al (2010).



Topic

What evidence supports IUI and IVF in the management of endometriosis – related infertility?

Edgardo D. Rolla M.D.

Coordinator – Endometriosis – ALMER

(Asociación Latinoamericana de Medicina Reproductiva)



Other affiliations:

- Director of Publications – IFER (Inst. de Ginecol. y Fertil.)
Bs. As. - Argentina
- Vice Presidente – SAE (Sociedad Argentina de Endometriosis)
- Board Member – SACIL (Soc. Arg. de Cirugia Laparoscópica)

Disclosure:

- Bayer AG – registration and lodging
- Laboratorios Bagó S.A. – travel expenses
- MSD – air fare

Topic

The role of IUI in endometriosis associated infertility

To keep in mind:

IUI requires normal or mild male factor

IUI requires patent tubes

IUI requires sufficient ovarian reserve

Requisitos para la inseminación intrauterina:

*Trompas normales
Semen adecuado
Suficiente reserva ovárica
Buena cirugía previa*

Issues that imply that this treatment's results correlate with the severity of the disease and/or the success of previous surgery

Evidence supporting IUI for endo patients

ESHRE GUIDELINES

Evidence level 1b

High quality

Treatment with intra-uterine 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).

IUI with or without controlled ovarian hyperstimulation (COH) is associated with a higher pregnancy rate than expectant

management – Tummon, 1997 - RCT

IUI+COH significantly increased the probability of pregnancy compared to IUI alone (RR 3.1; Cr 1.1-22.5) – Nulsen, 1993 - RCT

IUI+COH significantly increased the probability of pregnancy compared to IUI alone (RR 2.1; Cr 1.1-10.0) – Costello 2004 - RCT

Meta-analysis of 13 trials: conception increased by IUI – ESHRE Capri Workshop, 1996 - RCT

Homologous insemination resulted in similar PR in surgically treated endometriosis and unexplained infertility after

6 cycles – Werbrouk, 2006 – Case control study

Significant improvement of PR can be expected with COH/IUI in endometriosis patients despite the negative impact of the disease

Evidence supporting IUI for endo patients

ASRM Practice Committee - Endometriosis and Infertility

HIGH QUALITY

Treatment of endo patients with COH + IUI is effective

Guzik, COH + IUI vs. no treatment = P 0.09 – Unexplained infertility including treated endometriosis - RCT

Chafkin, COH + IUI vs. COH = P 0.129 – endometriosis associated infertility – RCT

Fedele, COH + IUI vs. no treatment = P 0.15 – endometriosis associated infertility – RCT

Table 1

Clomiphene Citr. + IUI in 4 cycles better than timed intercourse in treated endo - Deaton, 1990 -RCT

La inseminación intrauterina es efectiva

Treatment of endometriosis in the female partner of an infertile couple raises a number of complex clinical questions that do not have simple answers - 2006

Evidence supporting IUI for endo patients

RCTs: Tummon, 1997 Fert & Steril → Stimulated is effective

...but the role of unstimulated IUI is uncertain

RCTs: Tummon, 1997 Fert & Steril → Stimulated is more effective

La inseminación intrauterina es mejor bajo estímulo ovárico

RCTs: Costello, 2004 Au N Z J O Gyn (Syst. Review) → CC + IUI better

HMG + IUI superior

Evidence supporting IUI for endo patients

MODERATE QUALITY

PRs: Subit, 2011 Am J Rep Inmun



Double IUI improves fertility in Antiendometrial Antibody (+) endo pts.

MODERATE QUALITY

Cuando existen anticuerpos antiendometrales, la inseminación doble es mejor

Las tasas de embarazo se reducen a la mitad en las pacientes con endometriosis

SysRev: Hughes, 1997 Hum Repr



COH + IUI useful in endo
Endo ↓ ½ PR by COH + IUI

....one key finding of this review is that further studies are urgently needed

Evidence supporting IUI for endo patients

LOW QUALITY

ORs: Lodhi, 2004 Gyn Endocrinol



In min/mld endo COH + IUI ~ GIFT
In mod/sev endo GIFT is better

LOW QUALITY

En los casos mínimos y leves la inseminación es similar al GIFT
- en los severos el GIFT es mejor

....6 cycles FR 41% - prognosis worst if endo more severe

El pronóstico es peor cuanto mayor sea la severidad de la enfermedad

LOW QUALITY

La inseminación es mejor que el estímulo ovárico solo

RAs: Lin, 2001 J Formos Med Assoc



GIFT- IUI better than post op medical treat only

Topic

The role of IVF in endometriosis associated infertility

To keep in mind:

Stage III / IV endo = inflammatory disease

Recordar que la endometriosis moderada y severa se comporta como una enfermedad inflamatoria

Que para realizar la FIV es requisito una cavidad uterina normal

Que es necesario contar con buena reserva ovárica

Que la buena calidad de la cirugía previa es importante

Issues that imply that this

the severity of the disease

previous surgeries

Evidence supporting IVF for endo patients

ESHRE GUIDELINES

Evidence level 1a

High quality

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

Las tasas de embarazo por FIV son menores en las pacientes con endometriosis

Evidence level 2b

La FIV es un tratamiento apropiado, especialmente cuando está afectada la función tubaria

In vitro fertilization (IVF) is appropriate treatment especially if tubal function is compromised, if there is also male factor infertility, and/or other treatments have failed

Evidence supporting IVF for endo patients

ESHRE GUIDELINES

Evidence level 1b

High quality

Treatment with a GnRH agonist for 3-6 months before IVF or ICSI should be considered in women with endometriosis as it increases the odds of clinical pregnancy fourfold. However the authors of the Cochrane review stressed that the

Tratar a la paciente 3/6 meses mediante supresión ovárica aumenta cuatro veces las chances de lograr el embarazo mediante una FIV

La quistectomía de un endometrioma de 3 a 6 cm de Ø antes de la FIV puede disminuir la reserva ovárica sin mejorar los resultados finales

Laparoscopic ovarian cystectomy in patients with unilateral endometriomas between 3 and 6 cm in diameter before IVF/ICSI can decrease ovarian response without improving cycle outcome (Demiröl et al., 2006).

Evidence supporting IVF for endo patients

ESHRE GUIDELINES

Evidence level 2a

Moderate quality

Risk for recurrence is no reason to withhold IVF therapy after surgery for endometriosis stage III or IV since cumulative endometriosis recurrence rates are not increased after ovarian hyperstimulation for IVF (D'Hooghe et al., 2006).

El hiperestímulo ovárico empleado para la FIV no aumenta la tasa de recurrencia de la enfermedad

GCP

Very low quality

La quistectomía de los endometriomas mayores a 4 cm de Ø está indicada para confirmar la naturaleza benigna del mismo, reducir los riesgos de infecciones, mejorar el acceso a los folículos (en el momento de la punción) y posiblemente mejorar la respuesta ovárica. Se debe advertir a la paciente, sin embargo, acerca del riesgo de disminuir la función ovárica como consecuencia de la cirugía

laparoscopic ovarian cystectomy is recommended in an ovarian endometrioma > 4 cm in diameter, especially if it 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 counseled 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.

Evidence supporting IVF for endo patients

ASRM Practice Committee - Endometriosis and Infertility

HIGH QUALITY

IVF better than EMbut no new and large RCTs to confirm
La FIV tiene mejores resultados que el manejo expectante

Sollman, 1993 Fertil & Steril – EM = 0% PR (n=6) – IVF 33% PR (n=15) - RCT

La supresión ovárica antes de la FIV mejora los resultados en los casos más severos

Surrey, 2002 Fertil & Steril – 3 months GnRH treat. vs. reg. COH = 80% vs. 53.85% ongoing PR - RCT

Pero no hay consenso unánime acerca de cuál es la mejor estrategia

But there is no unanimous strategy consensus

Evidence supporting IVF for endo patients

HIGH QUALITY

RCTs:

Bianchi, 2007 Fert & Steril



Deep endo laparosc. surgery
does not improve IVF results

La cirugía de la endometriosis profundamente infiltrante no mejora las tasas de embarazo por FIV

...and more ovulatory drugs required for a smaller total # of oocytes
Cuando se la realiza se requerirá luego mayor cantidad de unidades de FSH para obtener una menor cantidad de ovocitos

HIGH QUALITY

RCTs syst.

El uso de agonistas o antagonistas no hace diferencia en las tasas de embarazo, si bien la respuesta ovárica es mejor con agonistas

Agonists vs. antag. = PR

El tratamiento del endometrioma es igual al manejo expectante y no mejora el número de ovocitos maduros obtenidos ni la tasa de embarazo

Review: Ronschon 2010 Cochrane PR: Ag. better ov. response vs. ant.

...4 studies - 312 pts. included

Cystec. or drain + coag. = EM

...no reference to live births

Cystec. vs. drain + coag. = PR

Cystec. vs. drain + coag. = NMO

Evidence supporting IVF for endo patients

RCTs:

VAR T, 2011 Fert & Steril



Laparosc. cystect. signif. ↓ ovarian response for IVF vs. drain + coagulation

La quistectomía de ovario es peor en términos de conservación de la reserva ovárica vs. el drenaje y la coagulación de la capsula interna

La adenomiosis diagnosticada por resonancia nuclear magnética ↓ las tasas de embarazo por FIV

El grosor de la zona de unión (junction zone) se relaciona inversamente con las tasas de embarazo

...compares 37% PR in adenomiosis vs. 50% in normal (Total "n" = 97)

Evidence supporting IVF for endo patients

MODERATE QUALITY

MCCs: Díaz, 2000 Fertil & Steril

In egg donation program
IR, PR and MR = In endo
or non endo patients

... 28% live births in endo (25 pts.) - 27.2% in non endo (33 Pts.)

**En los programas de ovodonación los resultados son similares
haya o no endometriosis en la receptora**

PNRTs: Gianaroli, 2010 Hum Reprod

Aneuploidy in IVF oocytes

**Es mayor el número de embriones aneuploides en los
procedimientos de FIV realizados a pacientes con
endometriosis**

**Cuando se donan embriones generados a partir de ovocitos de
donantes portadoras de endometriosis las tasas de embarazos
en receptoras sin endometriosis disminuyen**

RAs:

PNRTs: prospective non randomized trial

RAs: Retrospective analysis

MCCs: matched case-control study IR = implantation rate PR = pregnancy rate MR = miscarriage rate

WES 2011 Consensus on Endometriosis

A modo de conclusión (mi sugerencia en base a lectura y experiencia):

Hay dos distintos niveles de conflicto

La enf. Mínima y leve

La enf. Moderada y severa

La cirugía es útil siempre en los casos mínimos y leves

El tratamiento médico solo es útil en la forma de supresión ovárica 3/6 meses antes de la FIV en los casos severos

La inseminación intrauterina es útil bajo estímulo ovárico en los casos mínimos y leves con trompas permeables y sanas

La FIV es una opción siempre, en todos los casos, pero sus resultados son menores que los de aquellas pacientes que no presentan endometriosis



A modo de conclusión (mi sugerencia en base a lectura y experiencia):

El endometrioma mayor de 3/4 cm Ø debe operarse

La quistectomía por buen plano de clivaje es la mejor cirugía

La extirpación de las lesiones es la cirugía ideal

Deben evitarse las reoperaciones en los ovarios

Excepto por dolor coexistente severo, la cirugía del tabique rectovaginal no está indicada para mejorar la fertilidad



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

Laparoscopía diagnóstica y terapeútica

Mínima y leve

Moderada y severa

Conducta expectante 3/6 meses
según la edad de la paciente y factores asociados

Cond. Expect. 3/6 meses
según resultados de la cirugía, edad de la paciente y factores asociados

Baja complejidad

Baja complejidad solo con restitutio ad integrum

FIV

FIV

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

.....recordando que el uso de análogos de GnRH
antes de la FIV
mejora los resultados en los casos
más severos
especialmente cuando coexiste dolor pelviano crónico

Muchas gracias por la atención

