

11217

217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, IAP

IMPACTO DE LA ENDOMETRIOSIS SOBRE LA TASA DE EMBARAZO, EN PACIENTES SOMETIDAS A INSEMINACION INTRAUTERINA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:
DR. JOSE PRADO PEREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR HECTOR HUGO BUSTOS LOPEZ
PROFESOR ADJUNTO: DR GABRIEL ROJAS POCEROS
ASESOR DE TESIS: DR. CARLOS NAVARRO MARTINEZ



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

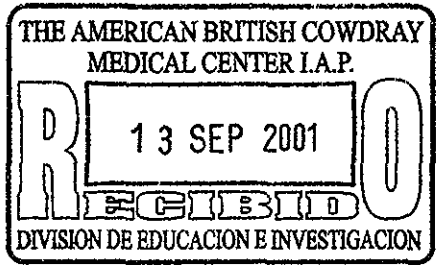
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Firmas

Dr José Javier Elizalde González

Jefe del Departamento de Educación e Investigación



Dr Héctor Hugo Bustos López

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Dr Carlos Navarro Martínez

Asesor de Tesis



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## Dedicatoria

A Dios por la Fe, la Vida y darme la oportunidad de concluir esta especialidad

A mi Papá (Q E P D ) porque me inculcó el camino de la superación y por las bendiciones que me da cada Día

A mi esposa Rocío y mi hija Daniela por el tiempo que les debo, y todo el amor, comprensión y apoyo que me brindan

A mi Mamá y mis Hermanos por el apoyo constante e incansable en la realización de mis metas

A mis profesores del hospital ABC, que con sus enseñanzas y experiencia contribuyeron en mi formación

# INDICE

<b>TITULO</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>PACIENTES Y METODOS</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS</b>	

**IMPACTO DE LA ENDOMETRIOSIS SOBRE LA TASA DE EMBARAZO, EN  
PACIENTES SOMETIDAS A INSEMINACION INTRAUTERINA.**

## INTRODUCCION

La endometriosis se define, como la presencia o implantación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, que en su constitución histológica contiene estroma y glándulas endometriales. Su localización más frecuente es en las zonas de declive de la pelvis, fondo de saco posterior 61% (2), seguida de los ligamentos anchos 38%, ligamentos uterosacros 37%, peritoneo vesico-uterino 19%, ovario 14%, fondo uterino 11%, cervical 0.4% y es menos frecuente encontrarla en órganos extrapélvicos, intestino, peritoneo, diafragma, pulmones, cerebro, además pueden existir lesiones endometrióticas en tejido subdérmico en áreas de cicatrices en abdomen o periné realizadas por cirugías ginecológicas o episiotomía (2). La frecuencia de esta patología es de 7 a 10 % entre mujeres en edad reproductiva (1) y esta frecuencia aumenta en pacientes con historia de infertilidad del 20 al 50% (2,3), si las pacientes cursan con dolor pélvico crónico la frecuencia se puede elevar hasta un 85% (1,2).

La etiología de la endometriosis no está bien definida, aunque se han postulado varias teorías y factores favorecedores para la aparición de esta patología.

La alta frecuencia de la endometriosis en mujeres con historia de infertilidad hace que se estudie la relación de esta patología como causa de infertilidad o subfertilidad, el cual es motivo de controversias terapéuticas, principalmente en estadios tempranos I, II, pero cuando la endometriosis se encuentra en estadios III, IV produce adherencias y deformación anatómica de órganos pélvicos que constituye causa de infertilidad por factores mecánicos a nivel tuboperitoneal (2,8,9,23). Otros mecanismos que explican la infertilidad son los relacionados a alteraciones hormonales por disfunción de la glándula pituitaria y ovarios, que condicionan alteraciones en la ovulación. Además la reacción inflamatoria producida por la endometriosis con la producción de prostaglandinas, presencia de macrófagos y factores quimiotácticos que interfieren en el transporte adecuado de los espermatozoides a través del conducto tubárico, otras alteraciones se consideran a fallas en la implantación, los cuales representan factores adversos para la reproducción (9,10,32).

La estimulación ovárica controlada con los diferentes esquemas terapéuticos, citrato de clomifeno(CC), gonadotropina menopáusica humana (hMG) y hormona estimulante del folículo recombinante (FSH-r) junto con la inseminación intrauterina (IUI) ha sido propuesta como un método para aumentar la fecundidad por ciclo de las pacientes con endometriosis, aunque hasta el momento se han publicado pocos estudios al respecto. Al aumentar el número de óvulos liberados en el momento de la ovulación e introducir una alta concentración de espermatozoides en el tracto reproductivo femenino con lo que se intenta mejorar las posibilidades de concepción debido a la mayor cantidad de gametos disponibles para la fertilización. Además, las anomalías sutiles de la foliculogénesis, la función del cuerpo lúteo, la motilidad tubaria o la función espermática pueden ser corregidas con estos métodos (5)



## MARCO TEORICO

La endometriosis es una patología controversial desde el punto de vista de su etiología, tratamientos y efectos sobre la fertilidad

## ETIOLOGIA

Se han incrementado las evidencias de heredabilidad de la endometriosis se ha propuesto que es una enfermedad multifactorial y poligenética. Estudios moleculares y citogenéticos en tejido endometrial han establecido regiones de cromosomas donde en el DNA sufre una pérdida de un loci en el gen de supresión tumoral a nivel de 5q,6q, 9p,11q y 22q, en mujeres heterocigotas con lesiones endometrióticas, que juegan un papel importante en la transformación maligna de implantes endometrióticos en cáncer de ovario endometriótide, también mutaciones del gen PIEN en la región 10q23 encargada de la adhesión celular y transducción. Según Simpson y cols la frecuencia de la endometriosis aumenta hasta en seis veces más en caso de que la madre tenga antecedente de esta enfermedad (5,6,11)

Las teorías clásicas que explican la etiología de la endometriosis hacen referencia al trasplante de tejido endometrial postulada por Sampson (1921), quien propone varios mecanismos por los cuales el tejido endometrial durante el periodo menstrual, progresa en forma retrograda y se implanta en áreas circundantes a la pelvis. Otros autores (Dizerega y cols), apoyan esta teoría afirmando que las células endometriales son capaces de implantarse, desarrollar y responder a estímulos hormonales en otros tejidos, peritoneo, tejido adiposo y otros. Esta teoría explica la presencia de patología en localizaciones como periné, áreas de episiotomía, cicatriz abdominal por cirugía previa de órganos pélvicos (1,2,5,6,7)

La segunda teoría, desarrollada por Ivanof-Meyer (1898), postula que la endometriosis se desarrolla a través de una transformación metaplásica de las células del peritoneo pélvico, basado en que las células del peritoneo y del endometrio derivan del epitelio celómico así como el conocimiento de que la diferenciación puede proseguir en algunos tejidos del adulto, le agrega credibilidad a esta teoría (1,2,5)

La tercera es conocida la teoría de la inducción (LeVander-Normann, 1955), la cual es una combinación o extensión de la teoría metaplásica propone que un factor endógeno

bioquímico no bien definido puede inducir a las células peritoneales indiferenciadas para que se conviertan en tejido endometrial (1,2)

Otras teorías propuestas por diferentes autores, la de células mullerianas residuales en 1918 (Russel), trasplatación mecánica en 1922 (Jacobson), diseminación linfática 1925 (Halban), y diseminación vascular 1927 por (Sampson)

Existen factores favorecedores para la aparición de endometriosis como la utilización de dispositivos intrauterinos, menstruaciones prolongadas, ciclos menstruales de menos de 27 días, factores inmunológicos En cambio se observa con menos frecuencia en pacientes que toman anticonceptivos, multigestas, mujeres con menarca tardía y menstruaciones irregulares

Para la supervivencia del tejido endometrial fuera de la cavidad uterina es indispensable el riego sanguíneo, para lo cuál en la endometriosis se ha reportado elevada actividad angiogénica al igual que en otras patologías como son la artritis reumática, retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, en las cuales esta incrementado la angiogénesis para proliferación, extensión, remodelación de la matriz extracelular y también para la formación de tejido nuevo (12)

En la fisiopatología de la angiogénesis tiene singular importancia un grupo de glicoproteínas denominado Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), aunque en el proceso de la angiogénesis participan otros factores inductores tales como el Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Factor de Crecimiento de Hapatocitos (FGH), Factor de Crecimiento de Transformación alfa y beta inhibidores como la angiostatina, endostatina y trombospondina

En la familia de esta glicoproteína también fueron descritos el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF-A) que induce la mayor permeabilidad en la piel de animales de experimentación El gen VEGF-A humano esta localizado en el cromosoma 6p 21 3 otros factores como VEGF-B encargado de la mitosis endotelial, VEGF-C induce linfogénesis, aumenta la permeabilidad y es mitogénica y el VEGF-D catalogado como un cofactor Estos factores aparentemente son secretados por macrófagos, estimulados en algunos casos por hipoxia e inflamación en el líquido peritoneal (12,23,25)

## **EFECTOS DE LA ENDOMETRIOSIS SOBRE LA FERTILIDAD**

El 20 a 50 % de mujeres con endometriosis son infértiles, y solo el 5% de las mujeres fértiles tienen endometriosis, por lo que se ha considerado a esta patología una de las causantes de infertilidad. Cuando la enfermedad es severa, en la que se presenta grandes alteraciones anatómicas, es indudable su participación, pero en los casos en los que la patología es mínima o leve ingresa a un plano de discusión. A continuación presentamos un cuadro en el que se resume los posibles mecanismos por los que produce infertilidad (9,18)

### **INTERFERENCIA MECANICA**

Adherencias pélvicas

Salpingitis crónica

Alteraciones de la motilidad tubaria

Distorsión de la relación tubo-ováricas

Deterioro en la captación del oocito

### **ALTERACIONES EN EL LIQUIDO PERITONEAL**

Aumento en la concentración de prostaglandinas

Aumento en la cantidad de macrófagos activados

Aumento de la producción de citocinas

Aumento de la fagocitosis de espermatozoides

### **RESPUESTA ANORMAL DEL SISTEMA INMUNE SISTEMICO**

Aumento de la lesión del gameto mediada por células

Aumento de la prevalencia de autoanticuerpos

Producción de anticuerpos antiendometriales

### **DISFUNCION OVULATORIA U HORMONAL**

Foliculogénesis defectuosa

Síndrome del folículo luteinizado no roto

Hiperprolactinemia

Deficiencia de la fase lútea

## FALLA EN LA IMPLANTACION EN LA FERTILIZACION

Ausencia de integrinas (vitronectina)

## ABORTO ESPONTANEO TEMPRANO

**Alteraciones anatómicas** - Los implantes endometriósicos presentes dentro de las trompas de falopio o en los ovarios pueden promover una respuesta inflamatoria local que tiene un efecto nocivo sobre la función tubaria. La captación del óvulo por la trompa puede fracasar a pesar del proceso normal de maduración del óvulo y posterior ovulación. Se ha detectado salpingitis crónica en pacientes con endometriosis ovárica en un 33%, aunque no se demostró la producción de obstrucción por esta causa, además 24% de estas pacientes tenían adherencias. Las alteraciones anatómicas producidas por la endometriosis principalmente están dadas por presencia de adherencias, deformación y obstrucción tubárica (5,9)

**Disfunción ovulatoria** - En las pacientes con endometriosis se ha descrito foliculogénesis u ovulación alterada en un estudio en el que evaluaron ecográficamente el crecimiento folicular de 20 pacientes con endometriosis leve, tratadas previamente con cirugía conservadora que recibieron citrato de clomifeno y 20 pacientes de un grupo control. Después del análisis lineal del aumento del diámetro folicular se demostró un índice inferior de crecimiento en todas las pacientes con endometriosis, lo cual sugiere que existe una anomalía en la velocidad de crecimiento folicular, que podría alterar la sincronización normal de maduración del óvulo, la receptividad uterina y la ovulación. Otros autores como Tummon, han comunicado que las mujeres con endometriosis tenían más folículos, aunque estos eran más pequeños, y los niveles preovulatorios más bajos en el momento de la oleada de la hormona luteinizante en la mitad del ciclo (9,7,13)

**El síndrome del folículo no roto (FLNR)** - Es un cuadro de secreción normal de hormona ovulatoria y luteinización del folículo sin la aparición de la ovulación esperada. Algunos autores han encontrado el estigma de la ovulación en el 28 al 49% de las pacientes con endometriosis moderada y severa. Otros estudios mencionan hasta 35% del FLNR en

pacientes con endometriosis mínima y leve en comparación con el 11% en pacientes sin la enfermedad y la ausencia de colapso folicular después de la mitad del ciclo oscila entre el 4 a 34%

No hay evidencia de una deficiencia en la fase lútea, aunque se ha sugerido que existe un acortamiento de la fase lútea y elevación tardía de la secreción de progesterona (5)

**Toxicidad del líquido peritoneal** - Se ha postulado que el volumen de líquido peritoneal es variable en los diferentes periodos del ciclo menstrual, pero cuando existe endometriosis esta incrementado El efecto de la endometriosis sobre la fertilización y el desarrollo previo a la implantación se ha debatido ampliamente El líquido peritoneal proveniente de pacientes con endometriosis tuvo un efecto nocivo sobre la interacción óvulo-esperma en un ensayo de fertilización en ratones homólogos Se ha atribuido a la presencia de citocinas la toxicidad del líquido peritoneal, entre ellas la IL-6, IL-8, TNF-alfa Los estudios in vitro sobre la zona pelúcida humana confirmaron un efecto adverso del líquido peritoneal sobre la unión del esperma en esta población de pacientes, aunque otros comunicaron que el líquido peritoneal con un bajo grado de endometriosis no tenía efectos nocivos sobre las características de motilidad de los espermias La exposición de embriones de ratones de dos células al líquido peritoneal o a suero de pacientes con endometriosis dio como resultado una frecuencia disminuida de clivaje y desarrollo al estadio de blastocisto y maduración en comparación con muestras no endometriósicas usadas como control (5,10,32)

**Proliferación de macrófagos.**- Se ha demostrado que el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis mínima y leve, aumenta la proliferación de macrófagos in vitro Varios estudios han descrito un aumento en el número total de macrófagos y se encontraron elevaciones significativas de leucocitos, células T Helper, linfocitos y células Natural Killer en mujeres con endometriosis mínima y leve Los macrófagos pueden afectar el proceso reproductivo alterando la motilidad espermática, la captura del huevo por la fimbria, la interacción óvulo-esperma y el crecimiento temprano del embrión (1,5)

**Producción de prostaglandinas** - Las prostaglandinas, interleucinas y otras sustancias producidas por los macrófagos pueden ser dañinas para la reproducción Se ha demostrado que la IL-1(interleucina 1) esta presente en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, y no así en el grupo control de mujeres fértiles Además la IL-1 estimula la

proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de fibrinógeno. En consecuencia las concentraciones elevadas de estas linfocinas pueden explicar el desarrollo de adherencias en los estadios avanzados de la endometriosis. También la menor actividad del activador del plasminógeno en los implantes endometriósicos también puede explicar una mayor formación de adherencias (10,32)

**Factores inmunológicos** - Se ha postulado que las células endometriales traslocadas se pueden implantar en las pacientes con alteraciones en la inmunidad mediada por células. Los cambios funcionales de los monocitos, macrófagos, células natural killer, linfocitos T citotóxicos y células B sugieren una disminución de la vigilancia, el reconocimiento inmune y la destrucción de las células endometriales ubicadas erróneamente y la posible facilitación de su implantación. Las proteínas endometriales del líquido menstrual pueden ser reconocidas como extrañas por el huésped y desencadenar una respuesta autoinmune. Esta reacción depende del huésped y puede variar, lo cual explica por qué algunas pacientes con débil respuesta autoinmune y extensión variable de la enfermedad pueden embarazarse sin dificultad (5,23)

**Alteraciones en la implantación** - Las integrinas son moléculas de adhesión celular que sufren alteraciones dinámicas durante el ciclo menstrual normal en el endometrio humano. La integrina del receptor alfa-v-beta-3(vitronectina) se expresa normalmente en el endometrio durante el periodo de preimplantación, esta expresión se pierde en las mujeres con endometriosis leve, lo que puede producir un ciclo con menor fecundidad debido a los defectos en la receptividad uterina (5,10)

**CLASIFICACION.-** La clasificación utilizada por la AFS (American Fertility Society) del 1985

Nombre de la paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
 Estado I (mínimo) 1 - 5      Laparoscopia      Laparotomía foto  
 Estado II (leve) 6 - 15      Tratamiento recomendado  
 Estado III (moderado) 16-40  
 Estado IV (severo) >40  
 Total \_\_\_\_\_ Pronóstico \_\_\_\_\_

	Endometriosis	< 1 cm	1- 3 cm	> 3 cm
Pentoneo	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovario	Der Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
Ovario	Izq Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
Cierre de fondo	saco	Parcial 4	Completa 40	
Ovario	ADHERENCIA	Cierre < 1/3	Cierre 1/3 a 2/3	Cierre > 2/3
	Der Laxa	1 4	2 8	4
Ovario	Izq Laxa	1	2	4
	Densa	4	8	16
Trompa	Der Laxa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
Trompa	Izq Laxas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

Si el extremo de la trompa estuviera totalmente cerrado, modifica el puntaje, sube a 16 (41)



Usar para trompa y ovarios normales



para trompas y ovarios anormales

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **CUADRO CLINICO**

Historia: los factores de riesgo asociados a la endometriosis son, mujeres en edad reproductiva, baja paridad, periodo intergésico prolongado, ciclos menstruales cortos, duración de periodo menstrual > a 7 días, historia de obstrucción menstrual, o dolor pélvico crónico

Síntomas: Dismenorrea(especialmente secundaria), dolor pélvico y dispareunia Cuando la endometriosis se encuentra extrapélvica puede presentarse con hematuria, rectorragia, diarrea ocasional y hemoptisis, los cuales generalmente son cíclicos y asociados a los periodos menstruales La severidad de las lesiones no siempre esta relacionada con los síntomas, pudiéndose presentar enfermedad en estadios tempranos y con sintomatología acentuada

Examen físico La revisión durante el periodo menstrual puede aportar más datos Los fondos de saco posterior, anterior o laterales se encuentran dolorosos, útero en retroversión y con disminución de la movilidad por adherencias A nivel de ligamentos uterosacros se puede encontrar nódulos, si existen lesiones de gran volumen, es posible encontrar masas anexiales dolorosas, También podemos encontrar lesiones en tejidos superficiales como en cicatriz postcesárea, episiotomía y otros (1,3,5,35)

## **METODOS DE DIAGNOSTICO**

El conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el apoyo de algunos métodos auxiliares de diagnóstico serán necesarios para la correcta detección de esta patología

La visualización directa bajo laparoscopia nos permite dar el diagnóstico definitivo y corroborado por biopsia con la presencia de glándulas y estroma endometrial, excepcionalmente se realiza por laparotomía Las lesiones características son puntos azulados, rojos, hemorrágicos, café, blanquecinos, adherencias y aumento de la vasculatura alrededor de las lesiones (5,16,27,34)



## LABORATORIO

Se han diseñado varias formas de detección de la endometriosis, basados en marcadores capaces de detectar células provenientes del epitelio celómico y en este caso la presencia de tejido endometrial

El Ca-125, un determinante antigénico, es una glicoproteína de alto peso molecular identificado en el carcinoma epitelial de ovario y otros tejidos incluyendo endocérvix, trompas uterinas, peritoneo, pleura, y pericardio

La detección se puede realizar en fase lútea, encontrando niveles elevados, pero es más confiable cuando se realiza la prueba en fase folicular. La realidad del CA-125 en el diagnóstico de la endometriosis es reportada en varios estudios mostrando su sensibilidad y especificidad. Por ejemplo el reporte de Barberi y cols, con pruebas estándares y valores de  $>35\text{U/ml}$  a la mitad del ciclo, en pacientes en estadios I- II tiene sensibilidad del 17% y especificidad del 96%, y para los estadios III y IV 54% sensibilidad y 96% de especificidad. Pittaway y Douglas con rango de  $16\text{U/ml}$  en fase folicular entre todos los estadios encontraron 80% de sensibilidad y 94% especificidad, Horsteinn y cols con pruebas estándares y rango de  $35\text{U/ml}$  en fase menstrual reporta 35% sensibilidad y 86% de especificidad, fase folicular 52% de sensibilidad y 88% especificidad, fase lútea 21% sensibilidad y 95% de especificidad. Con las combinaciones de hallazgos de nodularidad pélvica detectada durante la menstruación y dolor pélvico aunado a la elevación de CA-125 ( $>35\text{U/ml}$ ) se alcanza excelentes resultados 87% de sensibilidad y 83% de especificidad (3,23,27,28)

## Otros Marcadores

El CA-72 es una glicoproteína antigénica expresada por varios adenocarcinomas incluyendo carcinoma endometrial. Mole y cols han reportado una sensibilidad del 2% y 80% de especificidad, que son similares para el CA 15-3 y IAG-72

Promisorios resultados se han obtenido con mediciones de niveles séricos de CA-19-9 y se han relacionado con la severidad de la endometriosis, pero se requieren mayores estudios

La determinación sérica y de líquido peritoneal de Proteína Placentaria 14 (PP-14) secretada por el endometrio durante la fase lútea, se ha relacionado con la endometriosis y más aun se ha visto una disminución importante de esta proteína cuando se realiza tratamiento médico. Telima, reporta sensibilidad de la prueba del 59% y especificidad de 96%. También se pueden detectar anticuerpos anti endometrio se han detectado mediante pruebas de inmunofluorescencia y se han reportado 83% de sensibilidad y 79% de especificidad (27,28)

## **ESTUDIOS POR IMAGEN**

### **ultrasonografía (USG)**

El estudio ultrasonográfico es de uso común en ginecología aprovechando la vía transvaginal y con transductor de alta frecuencia (>5MHz). La efectividad depende de la naturaleza de la lesión, la sensibilidad es baja en implantes endometriósicos 11%, pero en cambio, para endometriomas es excelente (83% de sensibilidad y 98% de especificidad). Estos resultados son comparables a los obtenidos por imagen de resonancia magnética (IRM). Típicamente mediante imagen ultrasonográfico, se observa la pared del quiste, frecuencia acústica difusa, con ecos internos y ocasionalmente septos en su interior o niveles de líquido. Con sintomatología clínica, elevación de CA-125, hallazgos ultrasonográficos y dopler color, resulta una alta especificidad para el diagnóstico (hasta en 99%) (28)

### **Imagen de Resonancia Magnética (IRM)**

La resonancia magnética identifica lesiones pigmentadas por la presencia de sangre, típicamente las lesiones se observan en T1 imágenes hiperintensas o T2 imágenes oscuras (sahding), estas imágenes son captadas por la presencia de desoxihemoglobina y metahemoglobina, las cuales son particulares de la endometriosis.

La IRM identifica lesiones mayores o iguales a 3mm con T1 con técnica abierta de supresión de imágenes en T1 y en T2 imágenes claras. Algunos autores reportan la capacidad de estudio para el diagnóstico de la endometriosis. Zawin y cols con prueba y regulación del tiempo simple, con T1 y T2 en todo tipo de lesiones sensibilidad del 71% y especificidad 82%, Arrive y cols reportan con T1 y T2 para todas las lesiones 64% de sensibilidad y 60 especificidad, para implantes 13% sensibilidad y 60% especificidad, en

adherencias 48% sensibilidad y 60% especificidad y para endometriomas un 88% sensibilidad y 60% especificidad, Togashi y cols con T1 y T2 imágenes claras en endometriomas una sensibilidad de 90% y especificidad 98%, y en implantes 27% sensibilidad y 98% especificidad (1,5,28)

Otras técnicas de imagen están la Tomografía Axial Computada(TAC), son útiles principalmente para lesiones en intestino, pleura y otras localizaciones, siendo esta técnica de uso poco común para esta patología

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la endometriosis dependerá de varios factores y los objetivos que se busquen. Se debe individualizar según las expectativas de las pacientes respecto de la fertilidad, extensión de la enfermedad, sintomatología que presenta, teniendo como alternativas al tratamiento médico, quirúrgico o combinados

### **Tratamiento médico**

El tratamiento médico de la endometriosis principalmente se basa en la supresión hormonal, ya desde 1940 se inicio el tratamiento con dietilestilbestrol (DES) y metiltestosterona, con efectos colaterales importantes por lo que en 1960 se introduce las combinaciones de los estrógenos y progestinas con buenos resultados, logrando disminución en el dolor y deteniendo el progreso de la enfermedad hasta que en 1970 se introduce el Danazol, y en 1980 la introducción de la familia de análogos de la GnRH, Gestrinona, progestina/antiprogestina. De introducción más reciente se tienen reportes de la aplicación de antiprogestinas e inhibidores de la aromataasa

**Danazol;** Es un isoxazol derivado de 17alpha-etinil-testosterona, considerado un esteroide sintético. Actúa como análogo de los estrógenos con efectos a diferentes niveles, suprimiendo la producción de LH y FSH dando como resultado anovulación y amenorrea. También se observa un incremento de la testosterona produciendo efectos indeseables importantes. La dosificación utilizada es desde 200 hasta 800mg/día (19,22). Los cambios hormonales producen una supresión del dolor producido por la endometriosis, después de 6 meses de tratamiento con danazol, mejora el dolor pélvico hasta en 90% de las mujeres. Otros autores han reportado disminución de la enfermedad en el 62% en endometriosis moderada y 35% en endometriosis severa, Fayed y co-Workers reportan que solo sirve en

casos de endometriosis moderada y no es efectivo en casos de dolor pélvico secundario a complejo adherencial o endometriomas de ovario de más de 3cm de diámetro. La efectividad del danazol en el tratamiento de la infertilidad es menos clara. La combinación de tratamiento quirúrgico y danazol preoperatorio y postoperatorio tienen el afán de maximizar los efectos, pero no existen análisis ni estudios prospectivos validados. El Danazol se asocia con múltiples efectos secundarios hasta en un 80% de los casos. Los más frecuentes son el aumento de peso, retención de líquidos, acné, disminución del volumen de las mamas, bochornos y labilidad emocional. También provoca cambios adversos en la circulación con elevación del colesterol HDL, LDL, apoproteínas A-1, A-2 y B (27).

**Análogos de la GnRH.**- La GnRH nativa es un decapeptido de secreción pulsátil en el núcleo arcuato del hipotálamo hacia la glándula pituitaria a través de la circulación porta-hipofisaria regulando los niveles de LH y FSH, la vida media biológica de la GnRH endógena es de 3-5 min, a diferencia de los análogos de la GnRH sintético, cuya vida media es de 3-8 horas. Pero cuando esta estimulación es continua en los receptores de la pituitaria existe un fenómeno denominado supresión down-regulation con lo que los niveles de LH y FSH favorecen al mismo tiempo la supresión de la producción de esteroides, simulando un estado de pseudomenopausia.

Se han desarrollado diversos agonistas de la GnRH, entre ellos tenemos.

Leuprolida de administración subcutánea a dosis de 500ug/diario o 3.75mg intramuscular cada mes, Goserelina a 3.6mg subcutáneo cada mes, Buserelina intranasal a 300ug x3 aplicaciones diario, Nafarelina intranasal a 200ug/día, Triptorelina 3.75mg intramuscular cada mes. El mejor efecto se obtiene produciendo dosis de estradiol de 20 a 40 pg/ml (75-150pmol/ml).

Una ventaja de los análogos de la GnRH es que no tienen efectos adversos sobre los lípidos ni lipoproteínas del suero, sin embargo producen hipoprogesteronismo acentuado, reflejado sintomatológicamente por la presencia de bochornos, sequedad vaginal, reducción de la libido y osteoporosis con pérdida (de hasta 6 a 8% de la densidad ósea trabecular después de 6 meses de tratamiento), Considerando estos efectos adversos de los análogos de la GnRH, se ha diseñado una terapia complementaria denominada Add-back, que es la

combinación de estrógenos y progesterona o bien la terapia de remplazo hormonal (IRH), frenando los efectos adversos del hipoestrogenismo crónico ocasionado por lo análogos de la GnRH (Estrógenos conjugados 0.625mg diario, noretisterona a 1.2mg/día) (1,5,27)

**Gestrinona.**- La gestrinona es una progesterona derivada de la 19-Nor-testosterona con funciones androgénicas, antiprogestágenas y antiestrógenas. Su efecto central y periférico consiste en incrementar los niveles de testosterona libre y reducir la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) reduciendo los valores de estradiol, LH y FSH. Utilizado extensamente en Europa no así en los EEUU, la única acción de este agente es producir amenorrea y atrofia endometrial. Los efectos secundarios son similares a los del danazol pero la incidencia es menor con gestrinona y el tiempo de vida media es mayor (28 horas) con la ventaja de la administración oral solo dos a tres veces por semana a dosis de 2.5mg. Estudios aleatorios bien controlados muestran la efectividad de la gestrinona reduciendo los síntomas de la endometriosis, pero el impacto de este medicamento sobre la infertilidad no se ha esclarecido al igual que con el danazol (1,5)

**Antiprogestinas.**- La mifepristona (RU-486) es un antiprogestageno esteroideo que entra en la clase de análogos esteroideos, que actúa a nivel de receptores de la progesterona y este también es un potente antiglucocorticoide, agonista parcial de las progestinas, y algunas veces agonista parcial de los estrógenos, utilizada principalmente para la terminación del embarazo, su acción sobre la endometriosis se basa en la supresión de la función del ovario e induciendo la atrofia del endometrio y anovulación. Se ha utilizado a dosis de 50 a 100mg diarios con muy pocos efectos secundarios, como antiglucocorticoide, sus efectos sobre la endometriosis se observan dentro de las primeras 4 semanas con disminución importante del dolor pélvico (4,22)

### **Otros tratamientos**

Durante la biosíntesis de esteroides la Aromatasa P-450, es la enzima que cataliza la conversión de testosterona, (dihidroepiandrosterona, androstenediona) en estrona o estradiol. Se ha propuesto que existe una expresión genética aberrante de aromatasa en las mujeres con endometriosis, principalmente esta expresado en células de la granulosa del ovario, placenta, tejido adiposo, fibroblastos de la piel

Los estrógenos estimulan a la ciclooxigenasa-2, incrementando PGE2 y esto hace que se incremente el estradiol en la endometriosis. La aromatasa convierte androstenediona en estrona, el cual posteriormente es convertido en estradiol por la enzima 17-B-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa (17B-HSD) (29)

En las mujeres postmenopáusicas la conversión periférica de E1 a E2 es catalizada por 17B-HSD tipo I y de E2 a E1 catalizada por la enzima 17B-HSD tipo II. Cuando hay menstruación retrograda causa reacción inflamatoria el cual incrementa la actividad de la aromatasa y la formación de estrógenos inducida directa o indirectamente por PGE2 y citoquinas.

Se ha reportado en casos de endometriosis severa que no responde a tratamientos convencionales ejemplo en pacientes postmenopáusicas aunque menos frecuente, pero cuando se presenta en forma severa la recurrencia después del tratamiento es hasta del 75%, se puede utilizar **inhibidores de la aromatasa (ANASTIROZOLE)** a dosis de un 1mg día combinado con calcio 1,5gr y alendronato a 10mg/día durante 9 meses, con buenos resultados (20,22,30)

### **Tratamiento quirúrgico**

Debido a que el tratamiento hormonal no parece erradicar los focos endometriósicos, se considera que la cirugía es el tratamiento de elección para el manejo esta patología.

La laparoscopia ofrece la ventaja del diagnóstico y el tratamiento inmediato, optimizando la recuperación de la paciente a corto plazo. La remoción de los focos de endometriosis puede lograrse por varias técnicas.

**Ablación electroquirúrgica;** consiste en electrocauterizar con energía unipolar o bipolar los pequeños implantes, causando la necrosis tisular. La cauterización unipolar se utiliza para las lesiones profundas por su mayor penetración, mientras que la cauterización bipolar es generalmente más segura porque hay menos destrucción térmica de los tejidos circundantes.

**La vaporización con Laser;** el más utilizado de Dióxido de Carbono, la ventaja de esta técnica es que hay un mínimo daño en el tejido circundante porque la energía usada no penetra más que en la superficie de los implantes

**La exéresis de las lesiones;** también utilizando Laser, es el método más seguro, otorga una remoción más completa de las lesiones que la ablación En presencia de quistes endometriósicos(endometriomas), la exéresis es la mejor técnica, se asocia a menor tasa de recurrencia, o por el contrario la exéresis de la pared del endometrioma

*El principal objetivo de la cirugía conservadora es la remoción de toda la endometriosis microscópica tratando de preservar o restaurar la función reproductiva Para la endometriosis recurrente luego de la cirugía conservadora, cuando no se desea mantener la fertilidad, el ultimo recurso y el tratamiento definitivo es la **histerectomía** con o sin ooforectomía bilateral La ooforectomía bilateral tiene la ventaja de disminuir el riesgo de los síntomas recurrentes Sin embargo, las desventajas de la ooforectomía son los efectos colaterales como son los síntomas menopáusicos severos y un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis (5,8,31)*

Otras alternativas quirúrgicas propuestas para el dolor pélvico provocado por endometriosis son la **neurectomía presacra (NPS)** con sección del plexo hipogástrico superior e inferior a nivel del promontorio, logrando buenos resultados con disminución importante del dolor, también se puede optar por la **ablación del nervio útero-sacro laparoscópico (LUNA)** a nivel de los ligamentos uterosacros, finalmente se describe a la suspensión uterina como técnica para disminuir el dolor pélvico (5)

#### **Tratamiento médico post operatorio**

Se ha propuesto tratamiento preoperatorios con la finalidad de disminuir el volumen de las lesiones o en el postoperatorio cuando existe el riesgo de recurrencia por lesiones residuales Considerando el deseo de embarazo de las pacientes y por la alta tasa de recurrencia se sugiere tratamiento complementario no mayor de 6 meses En un estudio prospectivo y aleatorizada de pacientes que recibieron anticonceptivos orales monofásicos combinados por 6 meses posteriores a tratamiento quirúrgico por laparoscopia de endometriomas de ovario no se demostró mejoría significativa, valorada por la tasa de recurrencia, disminución del dolor pélvico (4,9) El uso de danazol durante 6 meses

posterior a tratamiento quirúrgico conservador ha sido controvertido en cuanto a sus resultados respecto de la mejora en las tasas de embarazo, de igual forma los análogos de la GnRH han sido propuestos para dicho fin sin tener resultados contundentes en la obtención de mejores tasas de embarazo, por lo que deberá reservarse para casos bien seleccionados (3,4,5)

### **RECURRENCIA**

La tasa de recurrencia reportada para la endometriosis luego de cualquier tipo de cirugía conservadora es de 5 a 20% por año y alcanza hasta el 40% después de 5 años (1,31)

La ablación completa de la endometriosis es un 90% efectiva en calmar los síntomas de dolor. Hay evidencia que sugiere que la exéresis de las lesiones es el método que lleva a una menor recurrencia de los síntomas.

En casos de infertilidad, el éxito de la cirugía se relaciona con la severidad de la enfermedad. Las pacientes con endometriosis leve pueden tener una tasa de embarazo de 60% comparado con un 35% en aquellas con enfermedad severa (31)



## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el impacto de la endometriosis estadios I- II comparando con los estadios III- IV, sobre la tasa de embarazo, en pacientes tratadas quirúrgica y médicamente con análogos de la GnRH, las cuales fueron sometidas a protocolos de inducción de la ovulación y búsqueda del embarazo mediante inseminación intrauterina

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar el promedio de edad de laspacientes en los diferentes grupos estudiados
- Conocer el porcentaje del tipo de infertilidad que afecta al grupo de estudio
- Evaluar el estado hormonal basal de FSH, LH, PRL, E2 y analizar la relación con las tasas de embarazo
- Evaluar la respuesta a protocolos de inducción de la ovulación de pacientes con endometriosis
- Establecer el número promedio de folículos  $\geq$  de 16mm formados en cada ciclo en los diferentes grupos
- Analizar los niveles de estradiol alcanzados el día del disparo con hGC
- Evaluar el efecto del tratamiento postoperatorio de la endometriosis con los análogos de la GnRH y su repercusión sobre la tasa de embarazo
- Comparar las tasas de embarazo en pacientes que tengan endometriosis en estadio I- II con respecto a estadio III-IV, y un grupo control sin endometriosis

## **MATERIAL Y METODOS**

Se estudio pacientes con diagnóstico clínico de endometriosis, confirmado por laparoscopia, con antecedentes de infertilidad y sometidos a tratamiento quirúrgico laparoscópico mediante ablación de lesiones utilizando energía Laser, bipolar y otros. Pacientes que fueron tratadas en el hospital ABC y posteriormente acudieron para inducción de la ovulación e inseminación intrauterina al Centro de Reproducción Humana e Infertilidad y que cuentan con expediente clínico completo, en un tiempo comprendido del 1º de Enero del 1995 al 31 de Diciembre del 2000

Se incluyeron en el estudio 252 ciclos de 129 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión, se distribuyeron en tres grupos

### **Grupo A:**

59 pacientes con 101 ciclos con protocolos de inducción de la ovulación que tienen infertilidad por factores masculino, cervicales, anovulación, inmunológicas, inexplicables y otras, **sin endometriosis**, catalogándose como **grupo control**, en los cuales se realizó inducción de la ovulación e inseminación intrauterina

### **Grupo B:**

42 pacientes con 97 ciclos que tienen antecedente de **infertilidad y endometriosis estadio I - II**, tratados quirúrgicamente y complementado con tratamiento médico, utilizando análogos de la GnRH y posteriormente inducción de la ovulación e inseminación intrauterina

### **Grupo C**

28 pacientes, 54 ciclos, con antecedentes de **infertilidad y endometriosis estadio III - IV**, que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico y complementado con análogos de la GnRH, inducción de la ovulación e inseminación intrauterina

Se procedió a recolección de información mediante una base de datos en un programa de Excel, en los cuales se analizaron variables como la edad de las pacientes, diagnóstico de endometriosis establecido por laparoscopia, estadio de endometriosis según la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS), estado hormonal, ciclos de inducción de la ovulación, número de folículos formados que midieron igual o mayor de 16mm de diámetro, niveles

de estradiol el día del disparo con hormona gonadotropina coriónica humana, y tasa de embarazo logrados dentro los 18 meses posterior a tratamiento

Los esquemas de inducción de la ovulación utilizados son a) citrato de clomifeno (CC) de 100mg del día 3 al 7 del ciclo, seguimiento folicular para determinar número y calidad cualitativa de los folículos en crecimiento en los días 8 y 12 del ciclo, en caso de requerir cada tercer día hasta tener folículos mayores de 16 mm b) citrato de clomifeno (CC) 100mg del 3 al 7 día del ciclo con adición de gonadotropina menopáusica humana(hMG) a dosis de 75UI, esquema salteado los días 5,7,9,11,13, pudiendo ampliar hasta el día 15, c) citrato de clomifeno 100mg/día del 3 al 7 día del ciclo con adición de 75UI de gonadotropina menopáusica humana del 5 al día 15 del ciclo, de acuerdo a respuesta, d) gonadotropina menopáusica humana sola con dosis de 75 hasta 150UI del día 3 al 15 del ciclo, e) hormona estimulante del foliculo recombinante(FSH-r) dosis de 75 a 150 UI del día 3 al 15 del ciclo en forma continua En todos los casos se procedió a seguimiento folicular mediante ultrasonografía transvaginal para en su caso modificar dosificación de medicamento, se tomaron en cuenta los ciclos donde la respuesta ovárica era adecuada o que por lo menos hubiera un folículo de igual o mayor a 16mm de diámetro Al contar por lo menos con un folículo maduro se procedió a realizar aplicación de 10 000 UI de hormona gonadotropina coriónica humana, y 34 a 36 posterior a este disparo se procedió a realizar la inseminación intrauterina, *previa capacitación espermática con técnica de gradientes* Para la inseminación intrauterina se utilizó alta concentración de espermatozoides con un volumen de 1.5ml, mediante catéter de Cook, posterior a la inseminación se dejó a la paciente en reposo en posición de litotomía durante 20 minutos, para luego retornar a su domicilio con indicaciones de realizar vida normal sin ejercicios forzados Además se administró suplemento de progesterona a 100mg, vía oral cada 8 horas hasta conocer el resultado de la fracción beta de hGC en suero, dos semanas posteriores a la inseminación intrauterina y confirmación de embarazo mediante ultrasonografía transvaginal

**Análisis estadístico** Los resultados obtenidos fueron extraídos a una base de datos en Excel para Windows 2000, se realizó el análisis de datos mediante estadística descriptiva utilizando diferentes pruebas, X<sup>2</sup>, fisher y análisis objetivo de varianza El valor de la P ≤0.05 fue considerado estadísticamente significativo para todas las pruebas

## RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes en los diferentes grupos es, Grupo A (infertilidad sin endometriosis) de 31.76, Grupo B (infertilidad y endometriosis I – II) 31.50 y Grupo C (infertilidad y endometriosis III –IV) 30.51, observándose grupos homogéneos en cuanto a la edad, sin tener diferencias significativas (Tabla 1)

El tipo de infertilidad se manifestó de la siguiente manera para el Grupo A, infertilidad primaria 57/101 (56%), infertilidad secundaria 44/101 (43%) Grupo B, infertilidad primaria 44/97 (45%), secundaria 53/97 (55%) Grupo C, con infertilidad primaria 26/54 (48%), secundaria 28/54 (52%), que mostró diferencia significativa,  $p=0.0001$  (Fig 1)

Nuestro estudio reveló que en los tres grupos no hubo diferencia estadística en los niveles hormonales basales de LH, PRL, E2. En cambio en el grupo C, los niveles de FSH fueron más elevados a los otros dos grupos, alcanzando diferencia significativa, con análisis de varianza de 3.09 y  $p=0.041$  (Tabla 2)

La respuesta ovárica fue evaluada mediante la producción de estradiol el que se cuantificó el día del disparo con hormona gonadotrófica coriónica humana: no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de estradiol, con anova de 0.99 y una  $p=0.371$  (Fig 2)

El desarrollo folicular en los tres grupos se expresó a través del número promedio de folículos grupo A  $2.12 \pm 1.30$ , B  $2.40 \pm 1.19$  y C.  $1.92 \pm 1.12$ , con un análisis de varianza de 1.29 y  $p=0.273$  considerado sin diferencia estadística (Tabla 3)

La tasa de embarazo por ciclo (tabla 4) fue Grupo A (infertilidad sin endometriosis) 26/101 (25.7%), Grupo B (infertilidad y endometriosis estadio I, II) 22/97 (22.7%) y Grupo C. (infertilidad y endometriosis estadio III, IV) con 3/54 (5.6%) embarazos, la diferencia estadística es significativa con la prueba de Pearson de 0.009 y riesgo relativo 0.003, la cuál se origina a partir de la baja tasa de embarazo entre mujeres con endometriosis en estadios avanzados (III, IV). Cuando comparamos las tasas de embarazo del grupo A contra el grupo B observamos que no existe diferencia significativa 0.368 con la prueba exacta de Fisher's. Por el contrario cuando comparamos el grupo B (estadios tempranos) contra el grupo C (estadios avanzados) tenemos una prueba exacta de Fisher's

en una sola cola es de 0 004 y si analizamos en estudio de doble cola es de 0 006 considerada para nuestro estudio como significativa La significancia del análisis multivariado también lo podemos observar en la tabla 5

## DISCUSION

Existe una dificultad metodológica en el estudio del comportamiento de la endometriosis y sus efectos ya que no es fácil homogenizar los diferentes grupos de estudio, por existir múltiples variables y diagnósticos, además de no poder conformar un grupo control sano que se someta a estos tratamientos

Diferentes estudios han demostrado que mujeres con endometriosis mínima, demostrada por biopsia y sin sintomatología, tienen tasas de embarazo disminuidas Según Berube 1998, la fecundidad en mujeres con endometriosis en estadios tempranos y mujeres con infertilidad inexplicable es más baja con relación a mujeres fértiles, pero así mismo afirma que no tienen diferencias significativas 18.2% contra 23.7%

Las mujeres infértiles parecen tener la más alta frecuencia de endometriosis, con relación a los controles fértiles La incidencia de endometriosis diagnosticada por laparoscopia en mujeres infértiles varía 21 a 47% comparados con menos del 5% reportados en controles de mujeres fértiles (13,14,16)

Portuondo, 1983 comparó dos grupos de pacientes con endometriosis un grupo con ciclo natural y el otro con inducción de ovulación e inseminación intrauterina, las tasas de embarazo en el primer grupo fue 48% vs 90% en el segundo grupo (13,14)

La calidad de los óvulos y la tasa de fertilización ha sido estudiada en pacientes con endometriosis y otro grupo con daño tubario sin endometriosis y que fueran sometidas a técnicas de reproducción asistida Encontraron tasas de embarazo más elevados para el segundo grupo, 54% contra 69% (13,14) Azem hace referencia de que las pacientes con endometriosis estadios III y IV comparados con pacientes con lesiones tubarias, programadas para fertilización in vitro, esta reducida desde la tasa de fertilización, (40% vs 70%), la tasa de embarazo por ciclo de (10.6% vs 22.4%) y reduce los nacidos vivos a (6.7% vs 16%) lo cual muestra una diferencia con significado estadístico

Las controversias surgen cuando Amrai en un estudio compara dos estrategias para búsqueda del embarazo, divide sus pacientes en dos grupos, A mujeres con endometriosis III, IV, con tratamiento quirúrgico y médico que se administró (2 a 3 meses de GnRH-a), y un grupo B con las mismas características excepto la administración de Acetato de Ciproterona en sustitución de análogos de la GnRH, al primer grupo se agregó

estimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina y en el segundo grupo se sometieron a fertilización in vitro, los resultados muestran tasas de embarazo de 66% contra 55% respectivamente, El concluye que puede ser una buena opción para pacientes operadas por endometriosis estadios III y IV, considerando los altos costos de la fertilización in vitro (IVF) (42)

También otros autores como D'Hooghe 1996, demuestran estas controversias en un estudio realizado en primates, donde encuentran tasas de embarazo normales para el estadio I (24%), pero muy disminuidos para los estadios II (10%), III (7.5%) y en el IV (12.5%), estos comparados con un grupo control con pelvis normal teniendo una tasa de embarazo por ciclo de (19%) (37)

En nuestro estudio los resultados obtenidos muestran que no existe una diferencia significativa en la tasa de embarazo cuando se compara a un grupo control con diferentes indicaciones para inseminación intrauterina, sin endometriosis contra un grupo con endometriosis en estadio tempranos (I – II), sin embargo cuando comparamos el grupo de mujeres con endometriosis en estadios tempranos contra los que tienen endometriosis en estadios avanzados (III – IV) la tasa de embarazo encontrada en el segundo grupo esta mas disminuida , alcanzando diferencia estadística significativa

Consideramos que si bien la endometriosis produce efectos nocivos sobre la fertilidad a diferentes niveles, creemos que el factor principal es el daño que produce sobre el factor tuboperitoneal, este daños característico en endometriosis avanzada y es causada conocida de infertilidad

## CONCLUSIONES

- 1 La tasa de embarazo por ciclo fue superior en los grupos sin endometriosis y en los de endometriosis en estadios tempranos (mínima y leve)
- 2 La tasa de embarazo en el grupo de endometriosis en estadios avanzados (moderada y severa) fue significativamente menor, con una diferencia estadísticamente significativa
- 3 Los niveles basales elevados de FSH se correlaciona de manera directa con una menor tasa de embarazo, esto en el grupo de endometriosis en estadios avanzados
- 4 Los diferentes protocolos de inducción de la ovulación si se llevan a cabo de manera adecuada, cumpliendo el objetivo de formar uno o más folículos maduros, no parece tener influencia sobre la tasa de embarazo
- 5 Consideramos que la deformación anatómica producida por la endometriosis en grados avanzados a nivel tuboperitoneal, puede ser el factor más importante en la genesis de la infertilidad
- 6 No fue posible concluir si el uso del análogo de la GnRH mejora las tasas de embarazo en los grupos I y II y por otro lado nuestro estudio sugiere tal vez sea cuestionable el uso de estos medicamentos en endometriosis avanzados como factor coadyuvante para lograr embarazo, aunque su uso es válido para buscar una mejoría de la sintomatología clínica
- 7 La inseminación intrauterina no se constituye una buena alternativa como método de búsqueda del embarazo, en pacientes con endometriosis en estadios III, IV, se sugiere en estos casos recurrir a técnicas de reproducción asistida, para tener mejores resultados
- 8 Para el grupo de pacientes con endometriosis en estadios I, II , la inseminación intrauterina puede considerarse como buena alternativa para mejorar las tasas de embarazo



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Jonathan S Berek, Eli Y Adashi, Paula A Hillard Tratado de Ginecología de Novak, 12va edición Editorial Interamerica 1998, 887-914
- 2 Tran DK, Leroy JL, Duforestel I, Nguyen BMN Endometriosis externe Encyclopedie Médico- Chirurgicale Editorial Elsevier 1996,150A-10,14
- 3 Kettel L, Murphy A Combination medical and surgical therapy for infertile patients with endometriosis Obstet Gynecol Clin North Am 1989, 16 167-177
- 4 Ludovisco Muzii, Ricardo Marana, Paul Caruana, et al Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas A prospective, randomized trial Am J Obstet Gynecol 2000, 183(3) 588-592
- 5 Te Linde, John S Hesla, John A Rock Ginecología Operatoria, 8va edición Editorial Panamericana 1998; 603-643
- 6 Simpson JL, Elias S, Malinack LR, Butram VC Heritable aspects of endometriosis genetics studies Am J Obstet Gynecol 1980, 137. 327-331
- 7 Dizerega GS, Barber DL, Hodgen GD Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation maintenance and supression Fertil Steril 1980, 33 649-657
- 8 Daniel R Mishell, Morton A Stenchever, Willian Droegemueller, Arthur L Herbst Tratado de Ginecologia, 3ra edición Editorial Harcourt Brace 1999, 625-669
- 9 Surrey ES, Halme J Endometriosis as a cause in infertility Obstet Gynecol Clin North Am 1989, 16 79-91
- 10 Harada I, I Iwabe, N Terakawa Role of cytokynes in endometriosis Fertil Steril 2001, 76 1-8
- 11 Bischoff FZ, Simpson JL Heretebality and molecular genetic studies of endometriosis Hum Reprod Update 2000, 6(1) 37-44

- 12 McLaren, J Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis Hum Reprod Update 2000; 6(1) 45-55
- 13 Cahill DJ, Hull MGR Pituitary-Ovarian dysfunction and endometriosis Hum Reprod Update 2000, 6(1) 56-66
- 14 Garrido N, Navarro J, Remonhi J, Simon C, Pellicer A Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis Hum Reprod Update 2000, 6(1) 57-74
- 15 Dubey AK, Cruz JR, Hartog B, Gindoff PR Expression of the alpha-v integrin adhesion molecule during development of preimplantation human embryos Fertil Steril 2001, 76(1) 153-156
- 16 Rojas-Poceros G, Diaz AD, Kably AA Endometriosis Laparoscopic finding analysis at ABC Hospital Gynec Obst Mex 1995, 63 401-405
- 17 Arroyo V y cols Comparación de dos técnicas de inseminación intrauterina artificial Perfusion tubárica de espermatozoides e inseminación intrauterina Gynec Obst Mex 1995, 63 514-519
- 18 David S et al Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine revised classification of endometriosis Fertil Steril 1997, 67. 822-829
- 19 Buttram V, Reiter R, Ward S Treatment of endometriosis with danazol report of a 6-year prospective study Fertil Steril 1985, 43 353-360
- 20 Bulun S, Zeitoun K, Takayama K and Sasano H Molecular bases for treating endometriosis with aromatase inhibitors Hum Reprod Update 2000, 6(5) 413-418
- 21 Kousta E, White D, Franks S Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation Hum Reprod Update 1997, 3(4) 359-365
- 22 Lessey BA Medical management of endometriosis and infertility Fertil Steril 2000, 73(6) 1089-1095

- 23 Gomez Arazapalo E, Gorozpe Cavillo J Endometriosis Mecanismos potenciales de esterilidad Esquema inductor en pacientes con endometriosis Revisión y reflexiones Ginec Obst et Mex 1999, 67(2) 58-63
- 24 Fedele L, Bianchi S, Zaconato G, Portuese A and Raffaelli R Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis Fertil Steril 2001, 75(3) 485-488
- 25 Shifren JL, Iseng J, Zaloudek C, et al Ovarian Steroid Regulation Vascular Endotelial Growth Factor in the Human Endometrium Implications for angiogenesis during the Menstrual Cycle and in the Pathogenesis of Endometriosis J Clin Endocrinol Metab 1996, 81(8) 3112-3118
- 26 Aeby IC, Huang I and Nakayama R Transactions of the sixty-second annual meeting of the pacific coast obstetrical and gynecological society Am J Obstet Gynecol 1996, 174(6) 1779-1785
- 27 Kettel LM, Hummel W Modern medical management of endometriosis Clin Obstet Gynecol 1997, 24(2) 361-373
- 28 Duleba AJ Diagnosis of endometriosis Clin Obstet Gynecol 1977,24(2) 331-346
- 29 Zeitoun K, Bulum S Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target Fertil Steril 1999, 72(6) 61-969
- 30 Takayama K, Zeitoun K, Gunby R, et al Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor Fertil Steril 1998, 69(4) 709-713
- 31 Wheeler JM, Malinak LR The surgical management of endometriosis Obstet Gynecol Clin North Am 1989, 16 147-156
- 32 Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka I Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis Hum Reprod 2001, 16(3) 561-566
- 33 Dmowsky WP, Gebel H, Braun DP Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis Hum Reprod 1998, 4(5) 696-701

- 34 Ludovico M, Marana R, Pedulla S, et al Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions *Fertil Steril* 1997, 68(1), 19-22
- 35 Stovall D, Bowser L, Archer D, Guzick D Endometriosis-associated pelvic pain evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain *Fertil Steril* 1997, 68(1) 13-18
- 36 Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, et al Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81(1) 426-429
- 37 D'Hooghe IM, Bambra CS, Raeymaekers BM, et al The cycle pregnancy rate normal in baboons with stage I endometriosis but decreased in primates with stage II and stage II-IV disease *Fertil Steril* 1996, 66(5) 809-13
- 38 Tummon IS, Asher LJ, Martin J, Tulandi I Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis *Fertil Steril* 1997, 68(1). 8-12
- 39 Azem F, Lessing JB, Shahar A, et al Patients with stage III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility *Fertil Steril* 1999, 72(6) 1107-1109
- 40 Diaz I, Navarro J, Simon C, Pellicer A, Remohi J Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes matched case-control study *Fertil Steril* 2000, 74(1) 3-4
- 41 The American Fertility Society Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis 1985 *Fertil Steril* 1985, 43(3), 351-352
- 42 Arrani R, Suchet J, Cornier E, et al Comparison of 2 therapeutic strategies in severe endometriosis, in young women consulting for sterility or pain II In the case of infertility, value of ovarian stimulation with intrauterine insemination after surgery *Gynecol Obstet Fertil* 2001, 29(3) 192-199

**Tabla 1. Promedio de edad con desviación standard y significancia estadística.**

Grupos	Promedio edad	SE*	ANOVA	P
A	31.50	3.65	-	-
B	31.55	3.29	-	-
C	30.32	2.31	-	-
Total	31.19	3.29	1.31	0.273

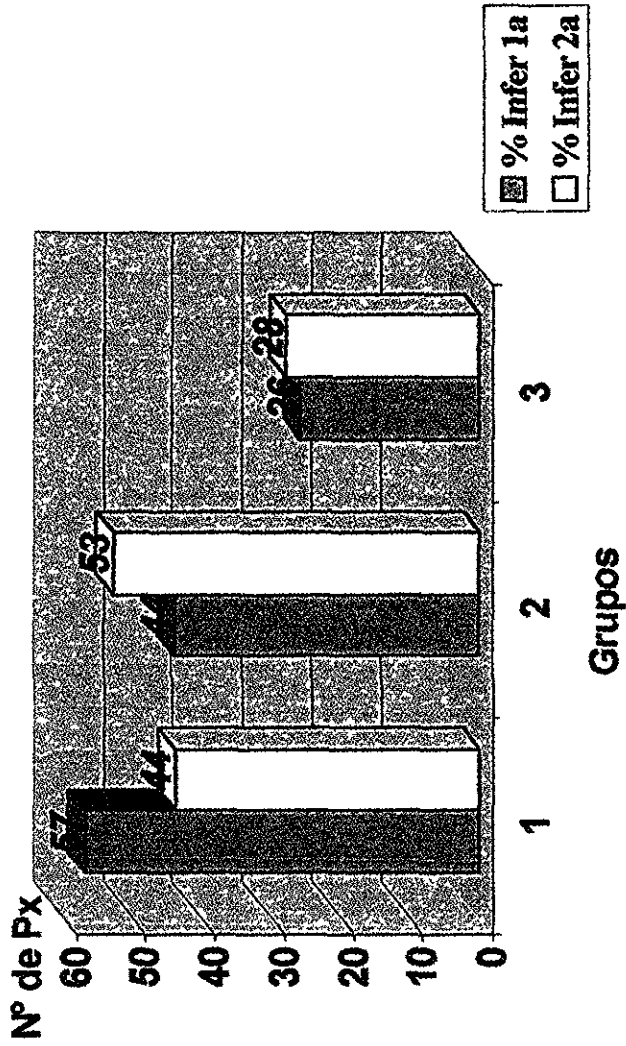
\* Desviación standard.

**Tabla 2. Exámenes hormonales basales de las pacientes de los tres grupos.**

GRUPO	FSH	LH	PRL	E2
A	8.30 ± 3.60	6.34 ± 2.94	12.53 ± 7.19	78.79 ± 102.47
B	9.36 ± 3.48	6.11 ± 2.85	13.15 ± 6.40	74.64 ± 58.08
C	10.18 ± 4.14	6.80 ± 2.03	14.4 ± 8.35	63.53 ± 19.54

\*FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante, PRL (prolactina), E2 (estradiol).

**Figura 1. Tipo de infertilidad**



\*Px= pacientes, infer 1ª = infertilidad primaria, infer 2ª = infertilidad secundaria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

38

**Tabla 3. Promedio del número de folículos, desviación standard y significancia.**

Grupo	Nº Folículos ≤16mm	DE*	ANOVA	P
A	2.12	1.30		
B	2.40	1.19		
C	1.92	1.12		
Total	2.16	1.23	1.28	0.279

\*desviación standard

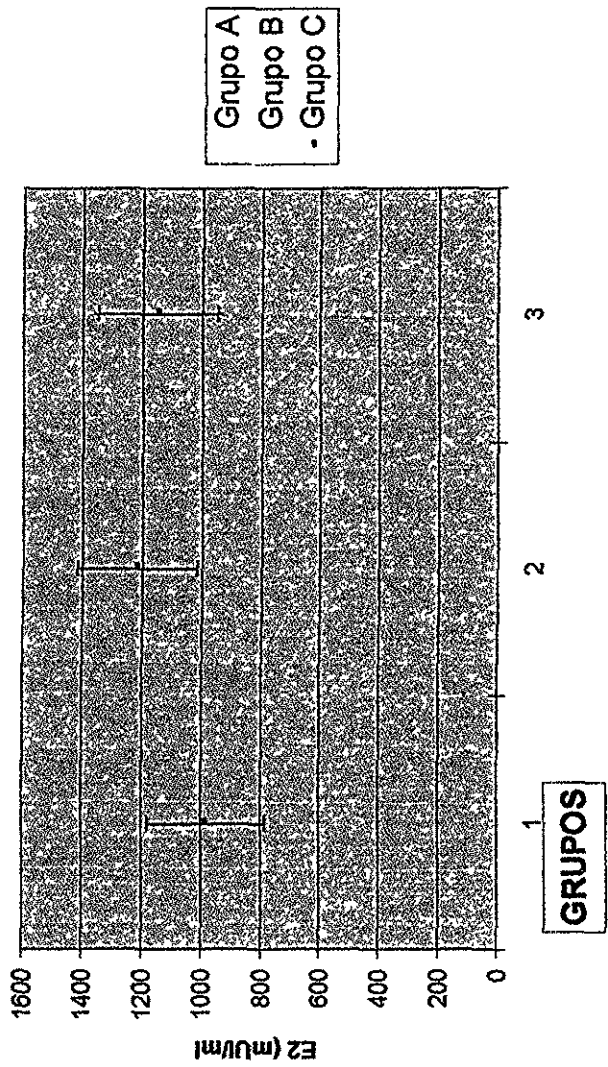


Tabla 4. Tasas de embarazo por ciclo, en los tres grupos.

GRUPO	NºPACIENTES	NºCICLOS	(%)TASA EMBARAZO
A	58	26/101	25.7
B	42	22/97	22.7
C	28	3/54	5.6
TOTAL	128	51/252	18.0%

Valor de P= 0.009 riesgo relativo 0.003.

**Figura 2. E2\* día de disparo con hGC**



\*E2: estradiol, hGC: gonadotropina coriónica humana.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4/

Tabla 5. Análisis multivariado de las variables, con  $p \leq 0.05$

Variable	Grupo control	Endometriosis I-II.	Endometriosis III-IV	ANOVA	P
EDAD (años)	31.4 ± 3.6	31.5 ± 3.3	30.2 ± 2.3	1.31	0.27
FSH (mIU/ml)	8.05 ± 3.1	8.9 ± 3.2	10.03 ± 4.4	3.09	0.04
LH (mIU/ml)	6.34 ± 3.2	6.0 ± 3.05	6.5 ± 2.08	0.26	0.77
PRL (ng/ml)	12.7 ± 7.8	12.43 ± 5.6	14.39 ± 8.2	0.67	0.51
Nº Folículos ≥16mm.	2.1	2.4	1.9	1.28	0.279
E2 día disp pg/ml	953.0 ± 682.0	1170.88 ± 812	1107.28 ± 835	0.10	0.37

Valor de la  $p \leq 0.05$

23