

Endometriosis

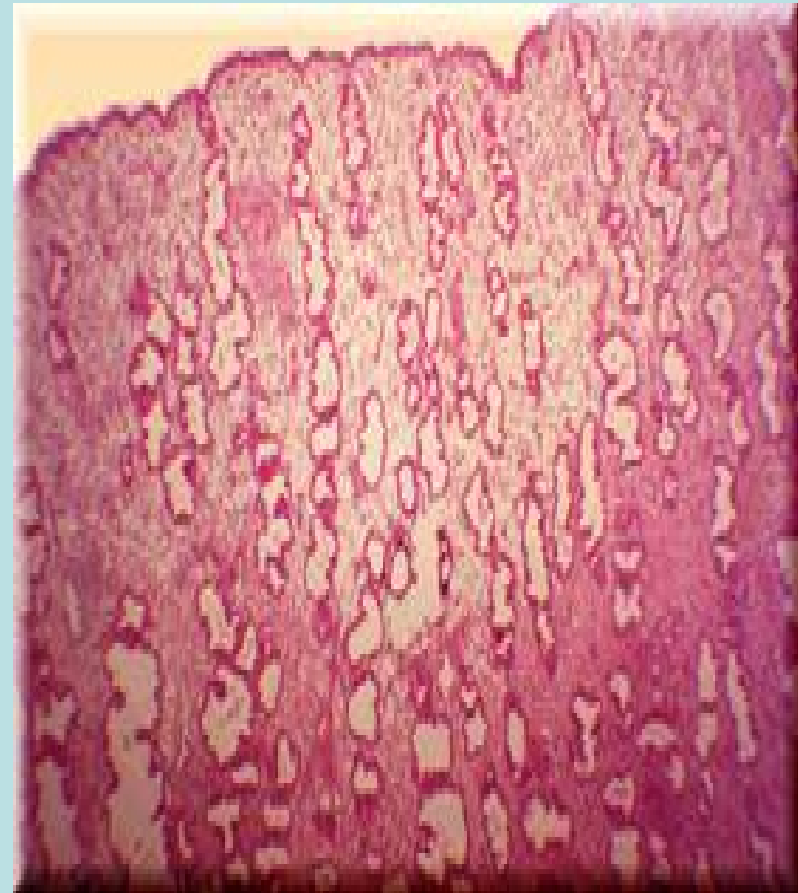
- **Dr. Gustavo Botti**
- **Centro de Esterilidad y Planificación Familiar
Cátedra de Ginecología
Hospital Provincial Del Centenario**
- **PROAR
Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario**



2do Curso de Post Grado en Salud Reproductiva

Definición

- Presencia de focos de endometrio ectópico (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina
- Endometriosis interna o adenomiosis: presencia de focos de endometrio en el espesor del miometrio



Epidemiología

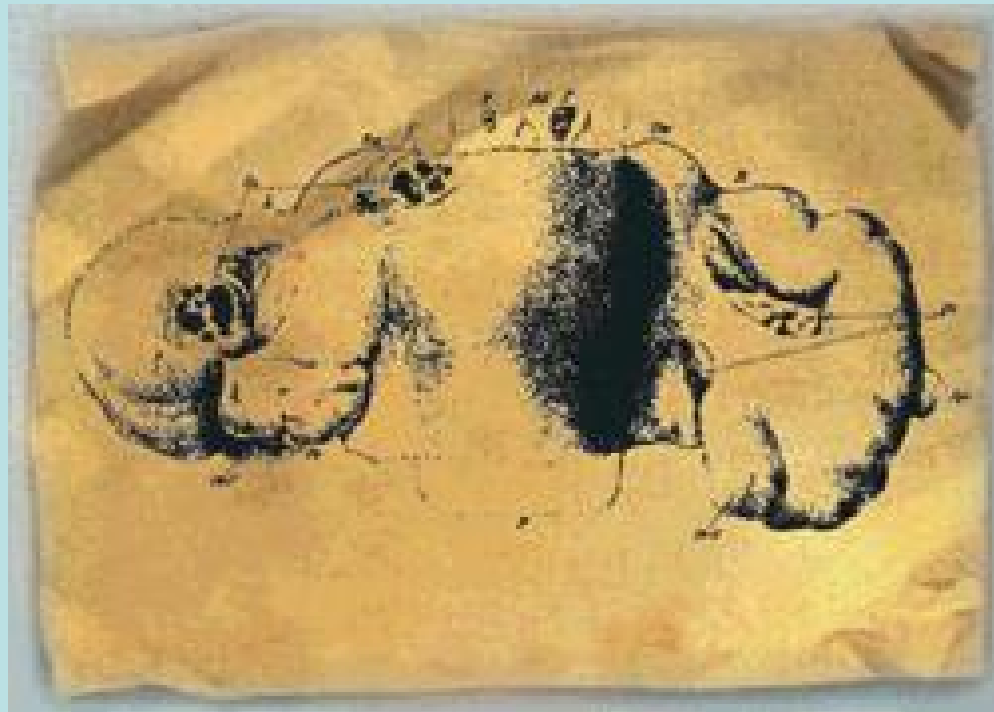
- 10 – 12% de las mujeres en edad reproductiva
- 30 – 50% de las mujeres infértiles
- 47% de las adolescentes con dolor pelviano pre y/o intramenstrual
- 2 – 3% de las mujeres postmenopáusicas

Etiopatogenia

- Teorías:
- Implantación
- Transplante mecánico
- Metástasis linfáticas
- Metástasis vasculares
- Extensión directa
- Uterotubárica
- Metaplasia celómica
- Inducción
- Restos cel. de Müller
- Restos cel. de Wolff
- Compuesta

Etiopatogenia

- Por transplante o diseminación de fragmentos o células endometriales
- Por metaplasia celómica



Etiopatogenia

- Teoría de Sampson: por transplante o diseminación de fragmentos o células endometriales



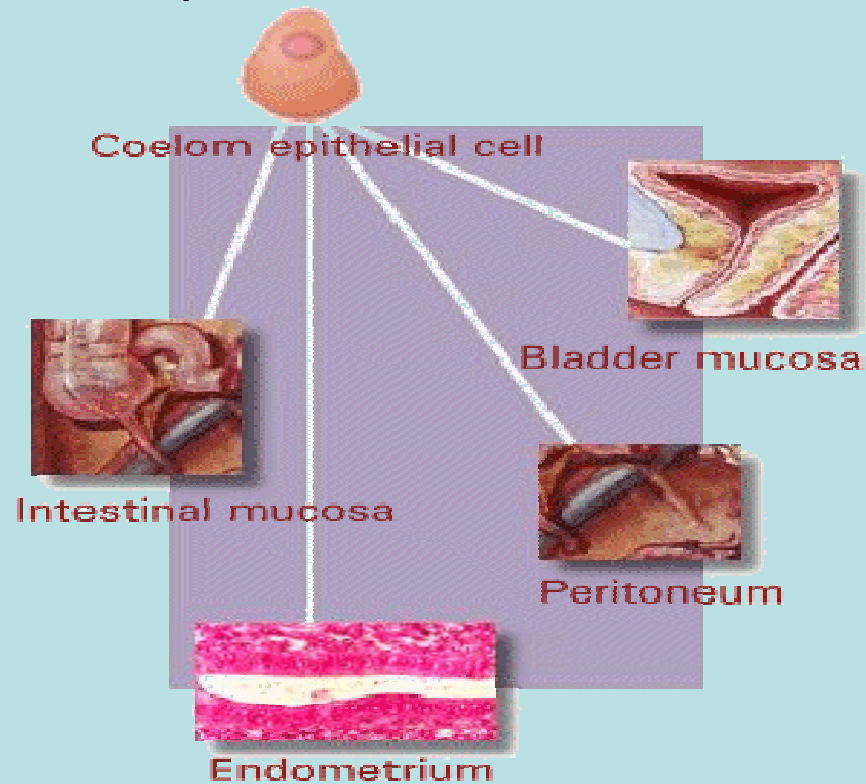
John A. Sampson
(1873 – 1946)



Surgery, Obstetrics and Gynecology 1924

Etiopatogenia

- Teoría de la metaplasia celómica (Iwanoff, 1898)



Factores predisponentes

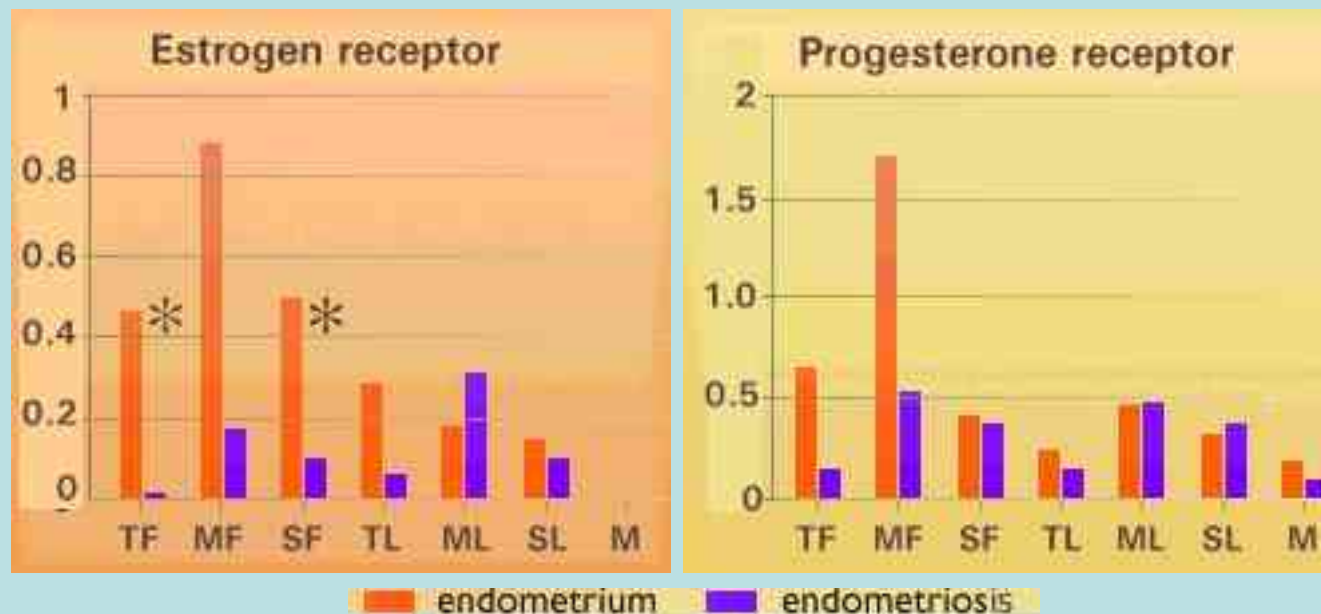
- Menstruación retrógrada
- Alteraciones del sistema inmunológico
- Factores genéticos
- Edad
- Menarca precoz
- Hipermenorreas
- Paridad
- Retardo en la búsqueda de embarazo
- Posición socioeconómica
- Raza

Alteraciones en el sistema inmunológico

- Disminución o supresión de la citotoxicidad celular (linfocitos T y B) contra las células del estroma endometrial
- Disminución de la actividad de las células NK (“natural killers”)
- Aumento del número de macrófagos peritoneales y aumento del número de macrófagos activados
- Aumento de la interleukina 1 (IL-1) producida por los macrófagos activados

Desarrollo y mantenimiento

- El crecimiento de los implantes y su mantenimiento dependen de las hormonas esteróideas
- Existen receptores de estrógeno y progesterona en los implantes endometriósicos



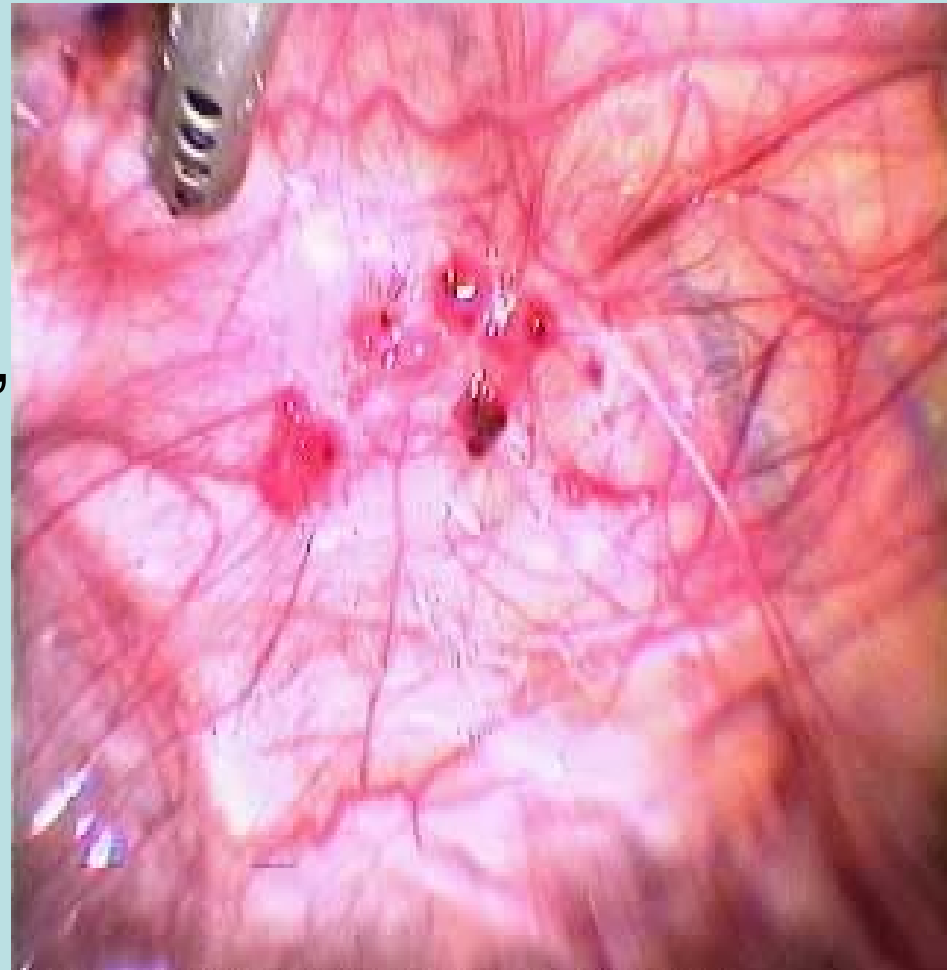
Localización de las lesiones

- Peritoneo pelviano
- Ovarios
- Tabique rectovaginal
- Menos frecuente: - Cérvix
 - Vagina
 - Vulva
 - Pared abdominal
- Excepcionalmente en tracto digestivo, urinario, pulmones, pancreas, hígado, ganglios linfáticos, etc.



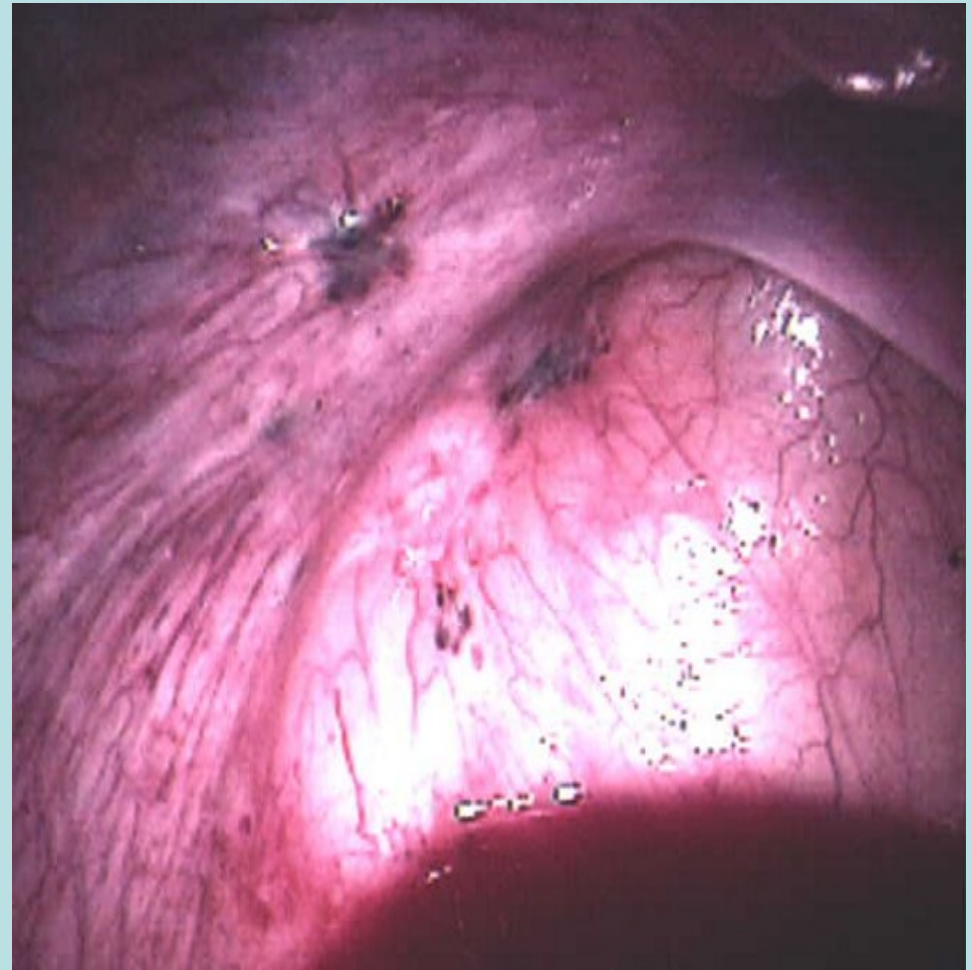
Peritoneo pelviano

- Lesiones rojas: lesiones “en llama”, recientes o activas
- Lesiones glandulares, peritoneo petequiral y/o áreas de hipervascularización principalmente en ligamentos anchos y uterosacros



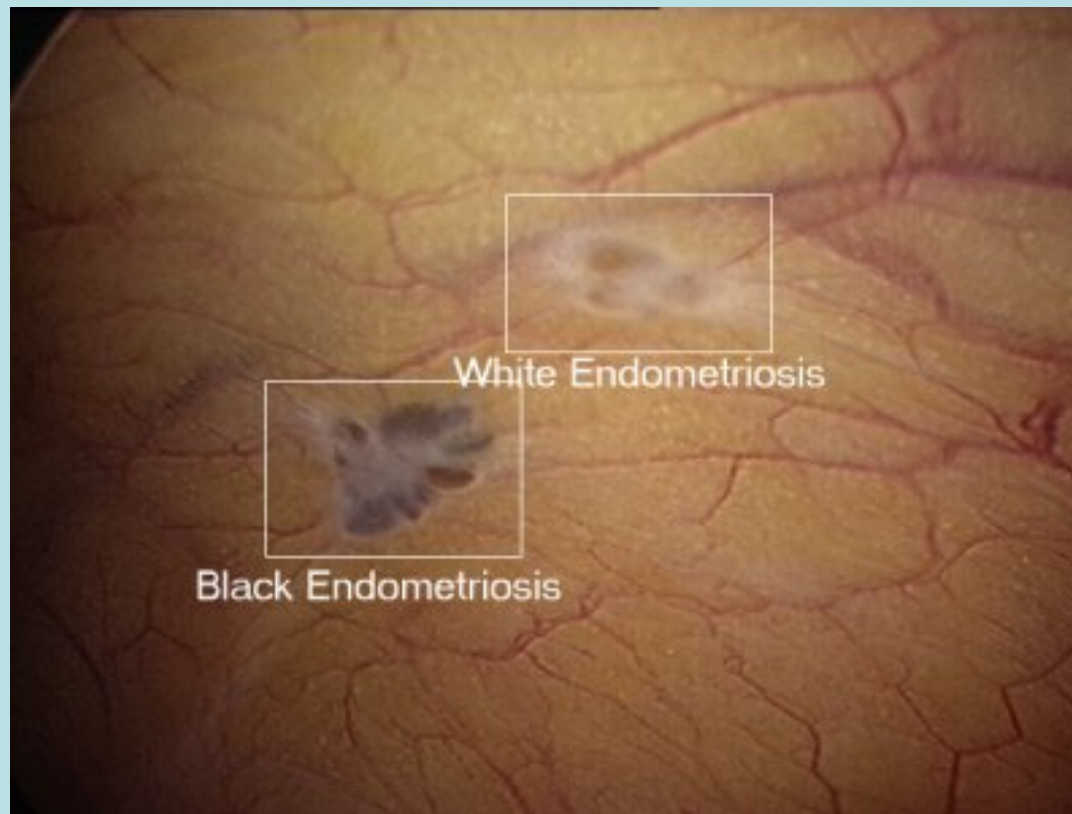
Peritoneo pelviano

- Lesiones negras: lesiones antiguas o poco activas, de color negro o azulado por la presencia de hemosiderina
- Glándulas, estroma, tejido cicatrizal y debris intraluminal



Peritoneo pelviano

- Lesiones blancas: fibrosas o inactivas

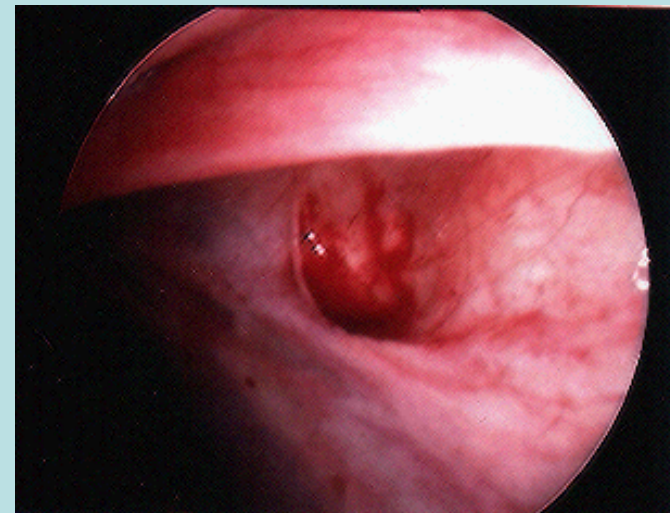


Peritoneo pelviano

- Lesiones atípicas: no pigmentadas

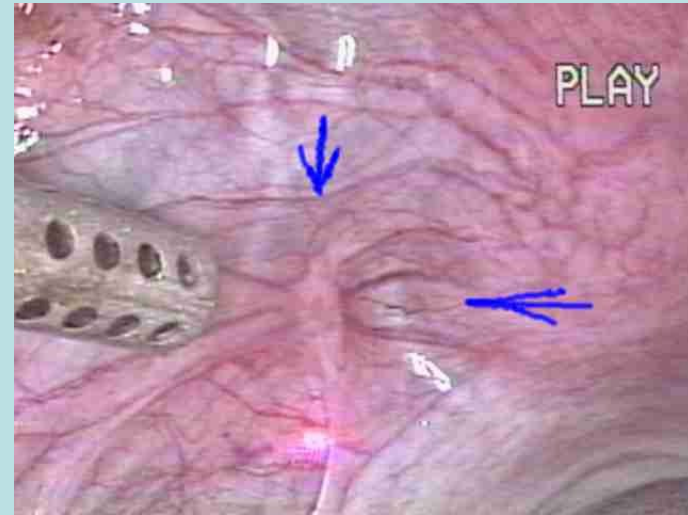


- Defectos peritoneales



Peritoneo pelviano

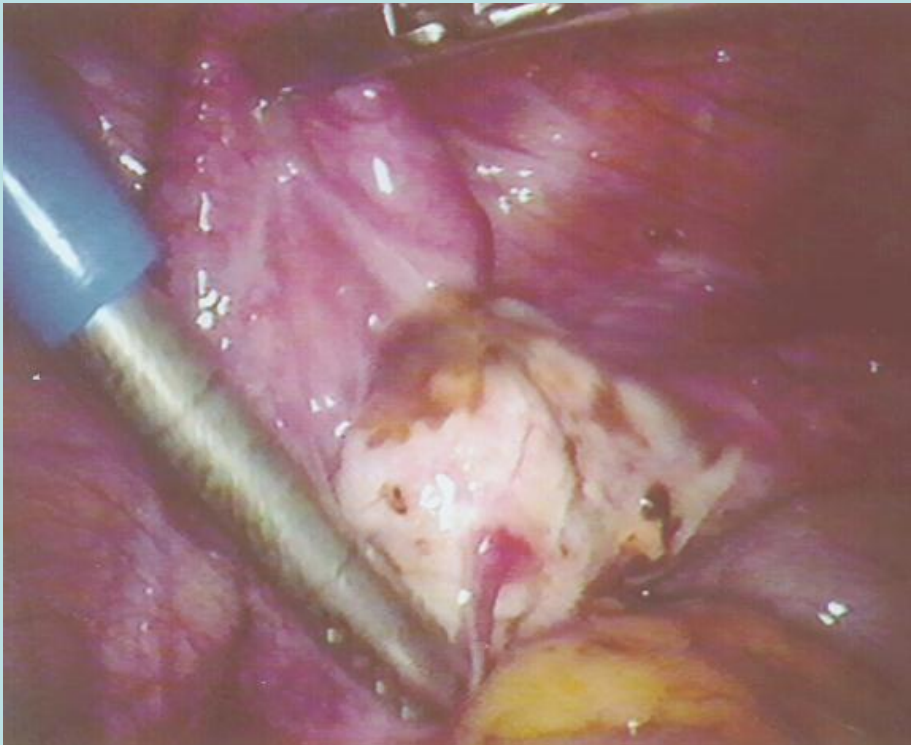
- Lesión cicatrizal



- Adherencias



Ovarios

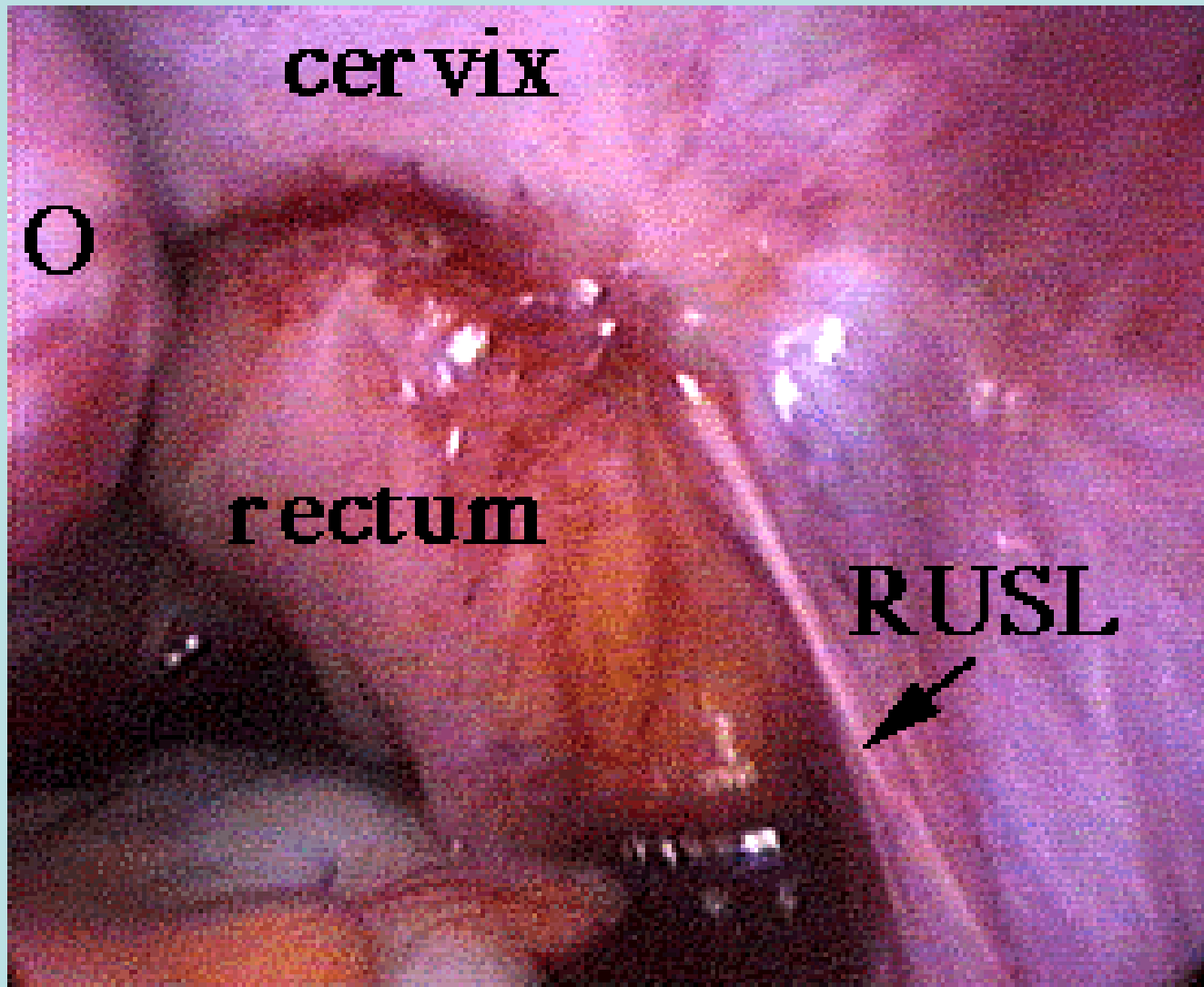


Focos superficiales

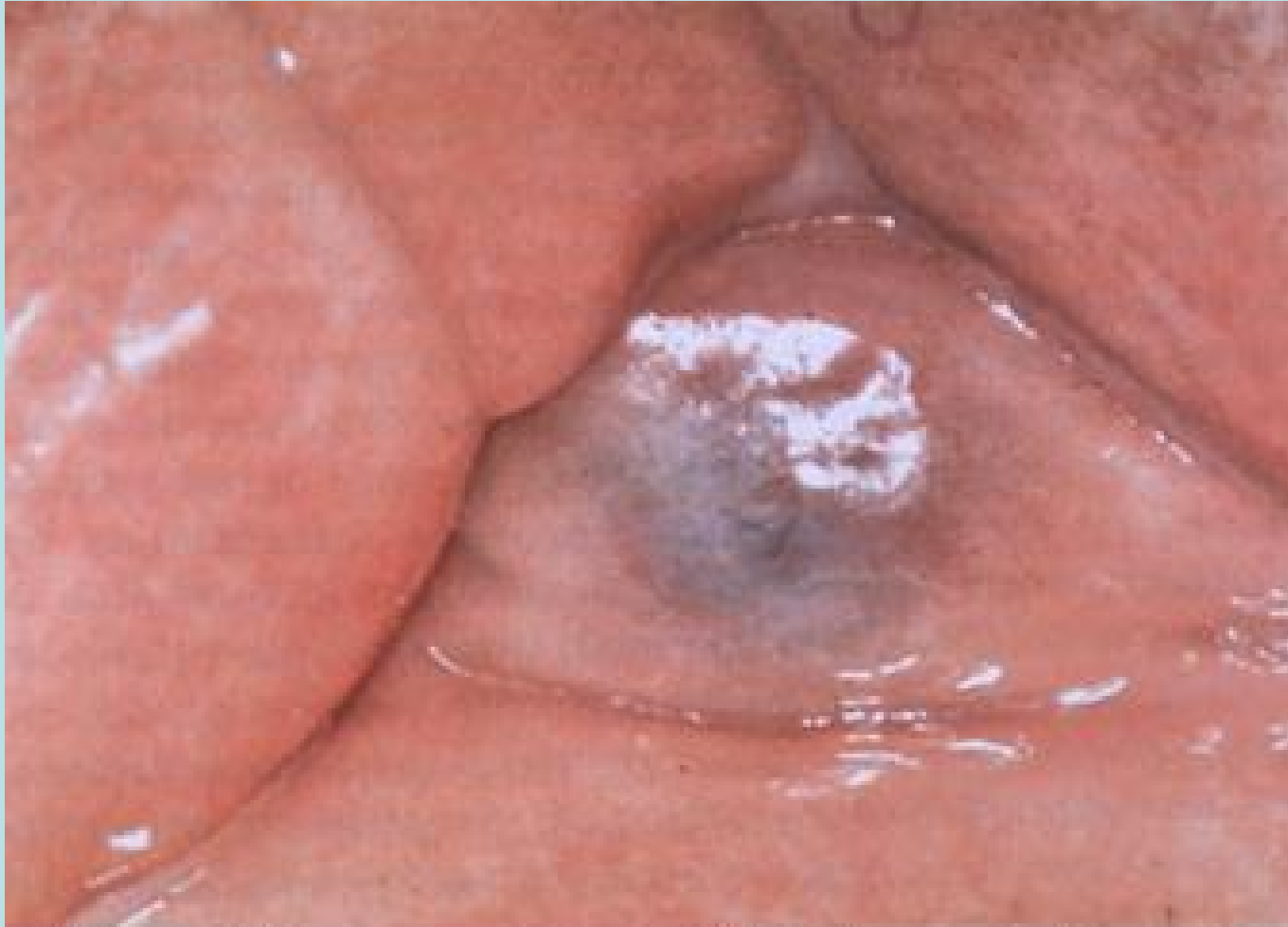


Endometrioma

Tabique rectovaginal



Cervix



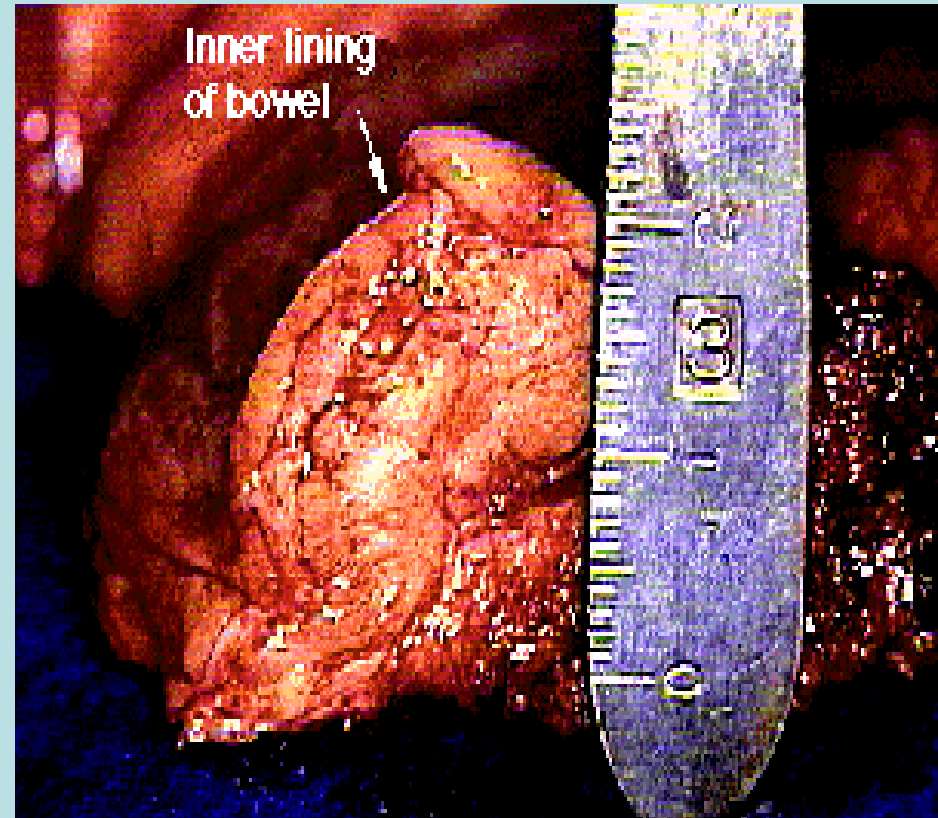
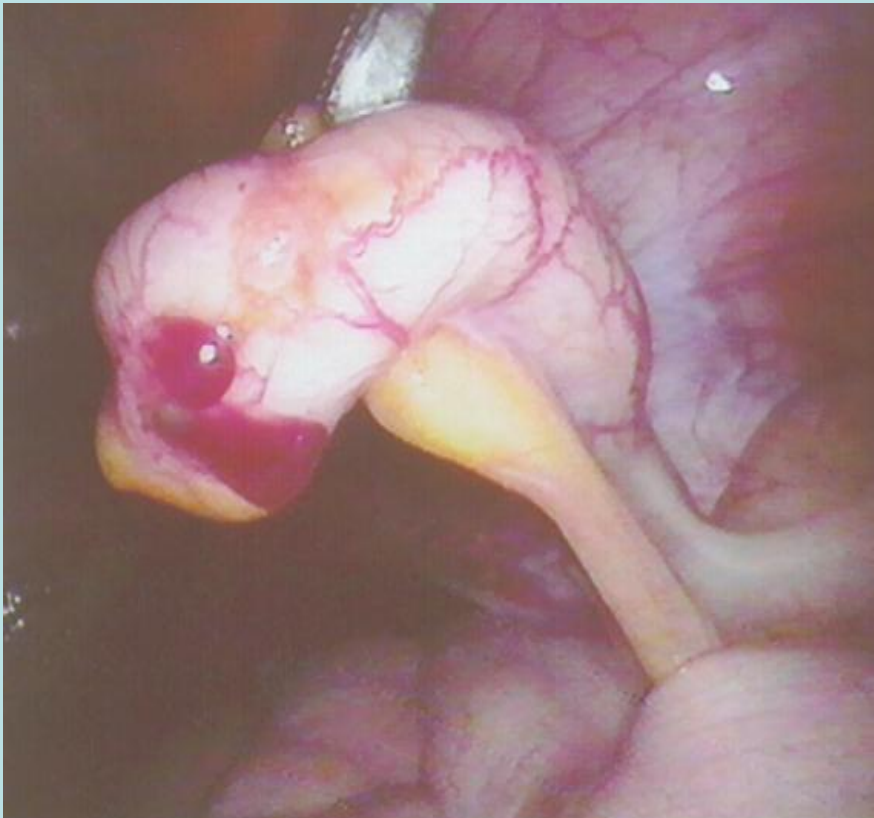
Vagina



Pared Abdominal



Intestino



Manifestaciones clínicas

- Dolor:
 - Dismenorrea
 - Dispareunia
 - Dolor Pelviano Crónico
- Infertilidad
- Trastornos Menstruales:
 - Alteración del ritmo
 - Hipermenorrea

Dolor

- **Dismenorrea:** dolor durante el ciclo menstrual por más de 6 meses localizado en la pelvis e irradiado a la raíz de los miembros inferiores y/o región sacra
- **Dispareunia:** dolor presente durante un alto porcentaje de las relaciones sexuales
- **Dolor Pelviano Crónico:** dolor de más de 6 meses de evolución, localizado en la pelvis y que genera sufrimiento físico y psíquico

Dolor

- Dismenorrea: entre 50 y 91% de los casos
- Dispareunia: entre el 25 y 40% de los casos.
- Mecanismo:
 - Lesiones jóvenes y atípicas: liberación de prostaglandinas
 - Lesiones viejas o clásicas: estimulación de las fibras nerviosas por cicatrices o fibrosis

Infertilidad

Mecanismo de acción

- Endometriosis Temprana
(Estadio I - II de la Clasificación de ASRM)
- Endometriosis Avanzada
(Estadio III – IV de la Clasificación de ASRM)

Endometriosis Temprana e Infertilidad Mecanismo de acción

- ✓ Incremento del líquido peritoneal
- ✓ Incremento de la concentración peritoneal de macrófagos activados
- ✓ Incremento en la concentración en el líquido peritoneal de:
 - prostaglandinas
 - interleukina -1
 - factor de necrosis tumoral
 - proteasas

Endometriosis Temprana e Infertilidad

Mecanismo de acción

- Alteraciones funcionales del microambiente peritoneal que afectan:



Función tubaria



Gametas



Embrión

Endometriosis Temprana e Infertilidad

- ANTICUERPOS ANTIENDOMETRIALES
- FASE LUTEA INADECUADA
- CRECIMIENTO FOLICULAR ANORMAL
- PICOS DE LH PREMATUROS Y MULTIPLES
- SINDROME DE FOLICULO LUTENEIZADO NO ROTO (LUF)
- SUPRESION DE LA EXPRESION ENDOMETRIAL DE LA β 3 INTEGRINA
- EXPRESION ANORMAL DE CA 125 EN EL ENDOMETRIO ORTOTOPICO

Endometriosis avanzada e Infertilidad Mecanismo de acción

- ✓ Distorsión de la anatomía pelviana (implantes peritoneales, endometriomas y/o adherencias)
- ✓ Alteración en la liberación del óvulo
- ✓ Dificultad para la captación del óvulo por la trompa

Diagnóstico

- **Clínica:**
 - Dolor pelviano crónico y/o dismenorrea
 - Infertilidad
 - Utero en RVF fijo
 - Masas anexiales
 - Nódulos en FSD o ligamentos uterosacros
- **Laboratorio:** Dosaje de Ca 125
 - Baja especificidad (Ca. Ovario, EPIA)

Diagnóstico

- Imágenes:

- Ecografía Pelviana → Compromiso ovárico



- Resonancia Magnética



Diagnóstico

- **Laparoscopia:** La inspección visual de la pelvis es el “*gold standard*” en el diagnóstico y clasificación de la endometriosis pelviana



Diagnóstico

- **Anatomía Patológica:** biopsia de las lesiones, con la presencia de glándulas y estroma endometrial





AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
TUBE	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4

* If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R __%, W __% and B __%. Total should equal 100%.

Tratamiento

- Endometriosis asociada al dolor
- Endometriosis asociada a la infertilidad

Tratamiento de la endometriosis asociada al dolor

- Tratamiento quirúrgico: de elección, reducción, excéresis y/o coagulación de los focos endometriósicos, quistectomía y adhesiolisis
- Tratamiento médico: supresión ovárica
 - Análogos de GnRH (3 meses)
 - Gestágenos
 - Anticonceptivos orales combinados
 - Danazol
 - Gestrinona

Tratamiento de la endometriosis asociada a la infertilidad

- Tratamiento quirúrgico
- Tratamiento médico
- Reproducción asistida de baja complejidad
- Reproducción asistida de alta complejidad

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento quirúrgico

- ENDOMETRIOSIS AVANZADA: No existen estudios randomizados
Numerosos estudios no controlados sugieren la eficacia de este tratamiento
(Adamson y col., Am. J. Obstet. Gynecol. 1994;171:1404-1405)
- ENDOMETRIOSIS TEMPRANA: Meta-análisis de estudios no randomizados sugieren que puede ser de valor (Hughes y col., Fertil. Steril. 1993;59:963-970)

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento quirúrgico

- Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis.

Marcoux y col. Canadian Collaborative Group on Endometriosis (ENDOCAN)

- N.Engl.J.Med.337:217-222 (1997)
- Estudio prospectivo y randomizado
- 341 pacientes con endometriosis estadio I-II
- Laparoscopia diag. o tratamiento quirúrgico
- Tasa de embarazo: 17.7% vs 30.7%

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

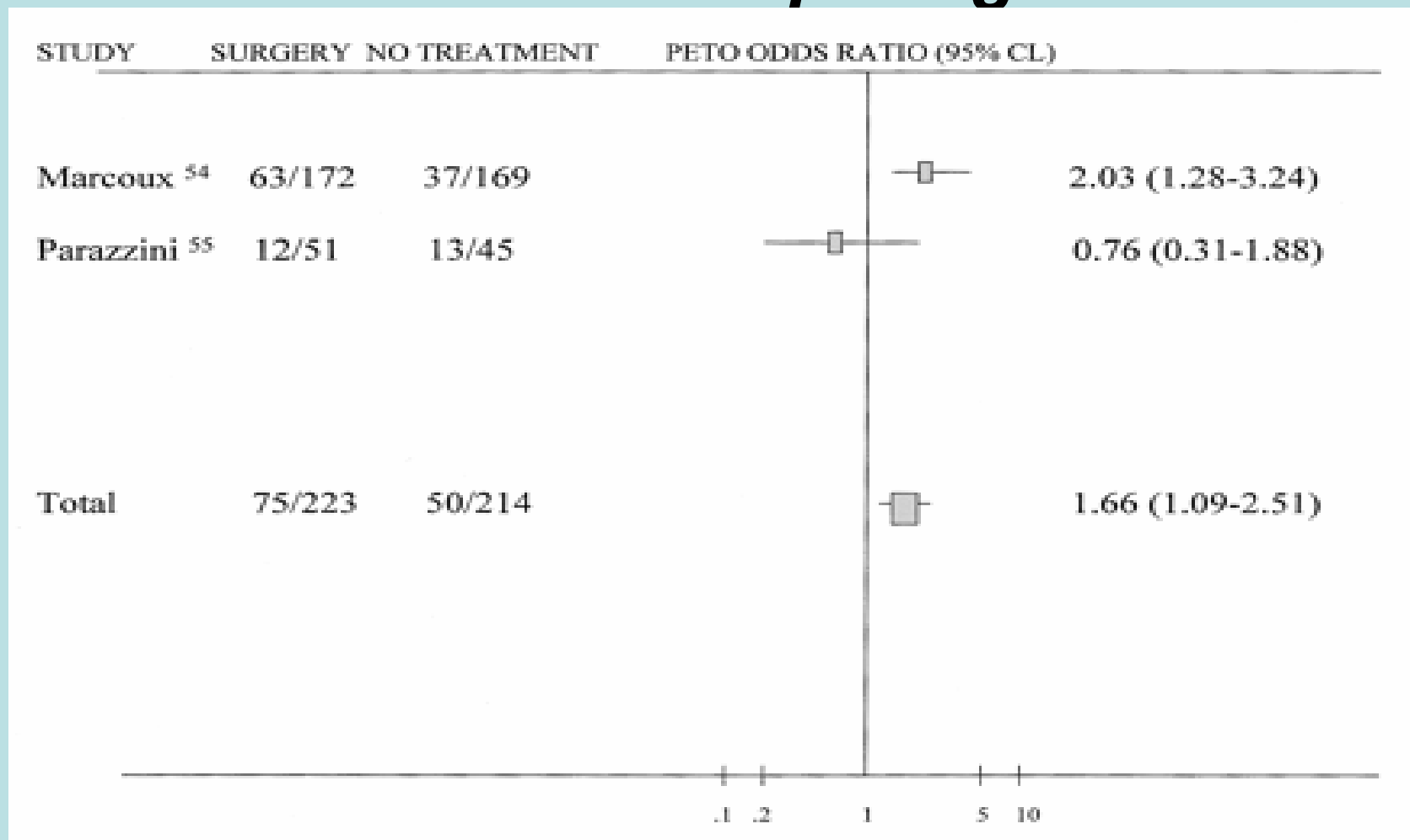
Tratamiento quirúrgico

- Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women.

Parrazini y col. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi

- Hum. Rep.14: 1332-1334 (1999)
- Estudio prospectivo y randomizado
- 101 pacientes con endometriosis estadio I-II
- Laparoscopia diag. o tratamiento quirúrgico
- Tasa de embarazo: 22.2% vs 19.6%

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad Tratamiento quirúrgico



Olive y col. Annals of New York Academy of Science (2002)

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento médico

- ANOVULATORIOS ORALES
- ANDROGENOS: DANAZOL
- PROGESTAGENOS: AMP
GESTRINONA
- ANALOGOS DE GnRH: LEUPROLIDE
BUSERELINA
GOSERELINA
NAFARELINA
- MODULADORES SELECTIVOS DE LOS
RECEPTORES DE PROGESTERONA (SPRMs)
- INHIBIDORES DE LA AROMATASA

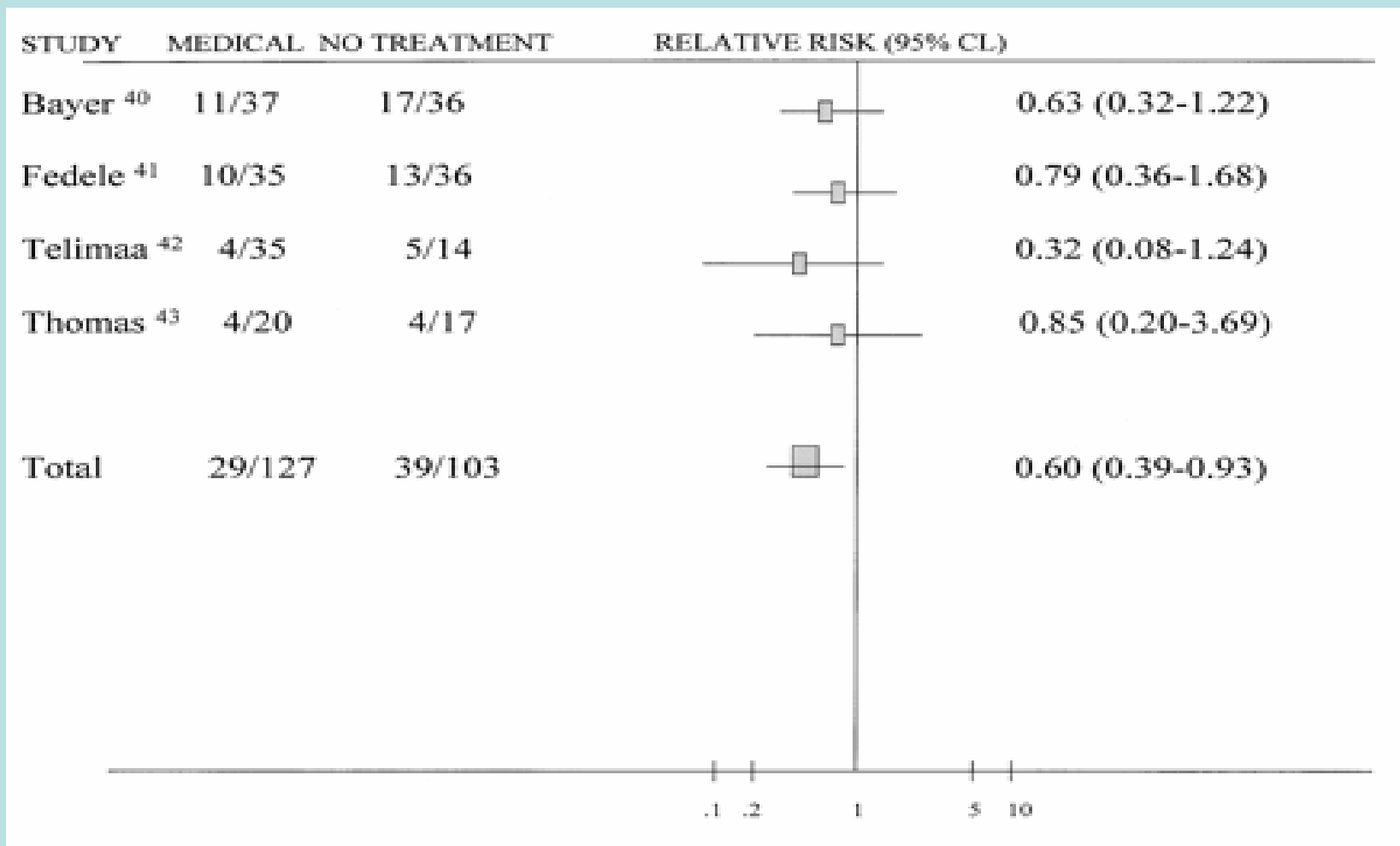
Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento médico

- Ovulation suppression for endometriosis
Hughes y col.(Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 1(2002)
 - Objetivos: a)comparar supresión de la ovulación con aco, danazol, gestrinona, AMP y aGnRH vs no trat. o placebo.
 - b) danazol vs otras drogas
 - Análisis: 4 trabajos clínicos randomizados para el 1er objetivo y 8 para el 2do.

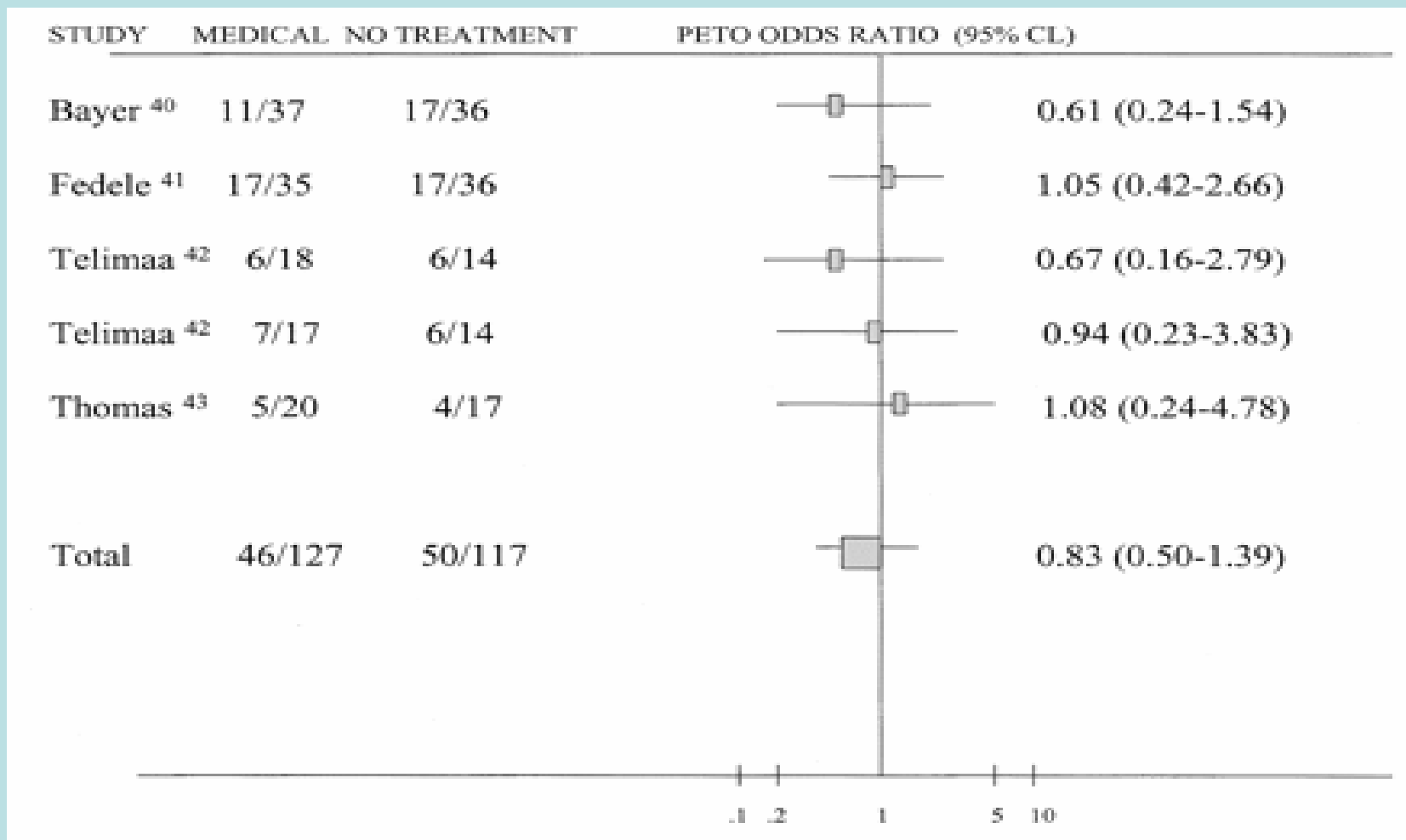
Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento médico



Hughes y col. The Cochrane Library Issue 1, 2002

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad Tratamiento médico



Hughes y col. The Cochrane Library Issue 1, 2002

Tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad

Tratamiento médico

- PREOPERATORIO: reducción del tamaño y vascularidad de los implantes
- POSTOPERATORIO: erradicar implantes endometriósicos residuales y tratamiento de la enfermedad microscópica
- Ninguno demostró mejoría en la fertilidad futura
- Demoran la búsqueda del embarazo luego del tratamiento quirúrgico

ASRM Practice Committee, 2004

TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS ASOCIADA A INFERTILIDAD

REPRODUCCION ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD

Author	Year	Regimen	Cycle fecundity rate	
			Experimental	Control
Fedele <i>et al.</i> ⁵⁴	1992	GnRH-a, LH/FSH	15%	4.5%
Deaton <i>et al.</i> ⁵⁵	1990	CC + IUI	9.5%	3.3%
Tummon <i>et al.</i> ⁵⁶	1997	FSH + IUI	11%	2%

TERMS: GnRH-a = gonadotropin-releasing hormone agonist; LH/FSH = combined gonadotropin preparation; CC = clomiphene citrate; IUI = intrauterine insemination; FSH = follicle-stimulating hormone.

Olive y col. Annals of New York Academy of Science (2002)

Reproducción Asistida de Baja Complejidad

Pacientes (n)	1025
Ciclos (n)	2143
Ciclos/Paciente (media)	2.1
Edad (promedio)	31
Tasa de embarazo/ciclo (%)	8.7
Tasa de embarazo/paciente (%)	19.4

PROAR 2004

Reproducción Asistida de Baja Complejidad

Factor	Embarazo/ciclo
Femenino	12.5%
Cervical	12.7%
Ovárico	12.2%
Endometriosis	7.4%
Masculino	7.9%
Combinado M/F	7.7%
ESCA	3.1%

PROAR 2004

Reproducción Asistida de Alta Complejidad en Pacientes con Endometriosis

- No existen estudios randomizados y controlados con un buen número de pacientes que demuestren la eficacia de la FIV vs. manejo expectante en pacientes con endometriosis.
- Soliman y col. (1993): 21 pacientes

Procedimiento	n	% embarazos
FIV	15	33%
Trat. Expectante	6	0%

***RESULTADOS DE REPRODUCCION
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD
EN PACIENTES CON
ENDOMETRIOSIS***

**RINESI,L; MORENTE,C; BOTTI,G; MIECHI,H;
FIGUEROA CASAS, PR; TOZZINI,RI.**

**PROAR
Programa de Asistencia Reproductiva
de Rosario**

Fertil Steril 2002; 77:1922-1924

MATERIAL Y METODO

ANALISIS RETROSPECTIVO DE 38 CICLOS DE R.A. DE ALTA COMPLEJIDAD EN PAC. CON ENDOMETRIOSIS

GRUPO A : 15 CICLOS REALIZADOS EN 13 PAC. CON ENDOMETRIOMAS (MEDIA 18 mm, RANGO, 10-27mm).

GRUPO B: 23 CICLOS REALIZADOS EN 22 PAC. CON DIAGNOSTICO PREVIO DE ENDOMETRIOSIS.

LAS 35 PAC. HABIAN RECIBIDO TRAT. QUIRURGICO Y MEDICO PREVIAMENTE Y NO PRESENTABAN OTRO FACTOR DE INFERTILIDAD ASOCIADO.

GRUPO CONTROL: 83 PACIENTES CON FACTOR TUBARIO COMO SOLA CAUSA DE INFERTILIDAD

RESULTADOS

Results of ART in patients with endometriosis.

Variable	Controls (n = 83)	Women with current endometriosis (n = 15)	P value	Women with past endometriosis (n = 23)	P value
Oocytes retrieved	10.35 ± 0.79	7.07 ± 1.49	.04	8.48 ± 1.24	.24
Mature oocytes	9.10 ± 0.71	6.60 ± 1.40	.06	7.61 ± 1.23	.29
Immature oocytes	1.25 ± 0.19	0.47 ± 0.17	.19	0.87 ± 0.25	.58
Inseminated/injected oocytes	7.93 ± 0.50	5.67 ± 0.65	.07	6.39 ± 0.75	.15
Normal fertilization rate (%)	70.11 ± 2.55	69.20 ± 5.95	.99	79.39 ± 4.88	.05
Abnormal fertilization rate (%)	6.71 ± 1.24	12.47 ± 5.48	.63	3.17 ± 1.68	.13
No. of embryos transferred	3.74 ± 0.16	3.13 ± 0.03	.12	3.74 ± 0.33	.99
No. of implantation rate (%)	11.05 ± 2.52	25.56 ± 7.42	.01	14.71 ± 4.51	.24
No. of pregnancies	21	9		9	
Pregnancy rate (%)	25.3	60.0	.03	39.1	.19
No. of abortions	7	2		2	
Abortion rate (%)	8.4	13.3	.55	8.7	.97

Note: Data with the plus/minus sign are the mean ± SD.

Rinesi. Art and endometriosis. Fertil Steril 2002.

CONCLUSIONES

- EN PACIENTES CON ENDOMETRIOMAS, EL NUMERO DE OOCITOS SIGNIFICATIVAMENTE MENOR QUE EN LOS OTROS GRUPOS.
- LA TASA DE IMPLANTACION Y DE EMBARAZO EN ESTAS PACIENTES FUE SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR COMPARADO CON LOS CONTROLES.
- LA TASA DE EMBARAZO DE LAS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS TRATADA Y SIN ENDOMETRIOMAS FUE MAYOR QUE EL GRUPO CONTROL, AUNQUE NO SIGNIFICATIVAMENTE.
- LA R.A.DE ALTA COMPLEJIDAD PUEDE SER CONSIDERADA UNA ALTERNATIVA VALIDA PARA ESTE TIPO DE PACIENTES.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS TEMPRANA

- TRAT. QUIRURGICO DE LAS LESIONES
- DESCARTAR CUALQUIER OTRA CAUSA DE INFERTILIDAD
- PAC. MENORES DE 35 AÑOS: MANEJO EXPECTANTE CON RELACIONES PROGRAMADAS (LH/CTB) POR 6 MESES
- PAC. MAYORES DE 35 AÑOS: TRAT. EMPIRICO CON C. CLOMIFENO Y/O GONADOTROFINAS CON RELACIONES PROGRAMADAS POR 6 MESES
- 3-4 CICLOS DE INSEMINACION INTRAUTERINA
- R. A. DE ALTA COMPLEJIDAD

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS AVANZADA

- TRAT. QUIRURGICO DE LOS ENDOMETRIOMAS, ELIMINACION DE LOS IMPLANTES Y RESECCION DE LAS ADHERENCIAS POR LAPAROSCOPIA O LAPAROTOMIA.
- DESCARTAR CUALQUIER OTRA CAUSA DE INFERTILIDAD
- TRATAMIENTO CON C. CLOMIFENO Y/O GONADOTROFINAS CON O SIN INSEMINACION INTRAUTERINA
- R.A. DE ALTA COMPLEJIDAD