



# **Universidad Abierta Interamericana**

**Sede Regional Rosario**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Título: “RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN PACIENTES CON  
ENDOMETRIOSIS MEDIANTE TÉCNICAS DE FERTILIZACIÓN  
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD”.**

**Alumno:** Luciana Belén Morente

**Tutor:** Dra. Anabella Lima

**Fecha de entrega:** Diciembre 2012

## **INDICE**

Indice-----	1
Resumen -----	2
Introducción-----	4
Marco teórico -----	6
Problema-----	11
Objetivos -----	11
Material y métodos -----	12
Resultados -----	14
Discusión -----	21
Conclusiones -----	24
Bibliografía -----	25

## **RESUMEN**

**Introducción:** La Endometriosis (EDT) es una enfermedad crónica frecuente que afecta a un 25-50% de las mujeres infértiles<sup>(1)</sup>, y sin tratamiento su tasa de fecundidad mensual es del 2-10%<sup>(2-3)</sup>, consideradamente menor que la población general (15-20%)<sup>(4)</sup>. Para poder aumentar dicha tasa, uno de los métodos más utilizados es la Fertilización Asistida de Alta Complejidad (FAAC).

**Objetivos:** Evaluar de manera retrospectiva los resultados obtenidos en pacientes con EDT sometidos a FAAC y analizar qué factores clínicos pudieron influir en el logro del embarazo.

**Materiales y métodos:** El estudio se realizó en el Programa de Asistencia Reproductiva Rosario (PROAR), donde se revisó la base de datos de las pacientes que consultaron por infertilidad y tenían como antecedente a la EDT durante período comprendido entre Enero del 2008 a Agosto del 2012.

**Resultados:** Se revisó la base de 144 mujeres con EDT que realizaron 197 ciclos de FAAC. La tasa de embarazo fue de 27,1% por paciente y de 21,5% por ciclo. Se dividió en tres grupos por edad,  $\leq 34$ , 35 a 39 y  $\geq 40$  años, cuyas tasas de embarazos fueron de 21, 18 y 0 respectivamente ( $p=0,13$ ). Se dividió en dos grupos a las parejas, según tengan  $\leq 5$  años de esterilidad o  $> 5$  años, y sus tasas de embarazos fueron de 19,2% y de 18,9% respectivamente ( $p=0,47$ ). Con respecto a los factores de esterilidad, la tasa de embarazo obtenida en las pacientes con EDT (como único factor de esterilidad) fue de 20,7%, si se agregó otro factor femenino (FF) fue del 14,3%, cuando la EDT se combinó con algún factor masculino (FM) fue de 23%, y cuando coexistieron los tres factores 7,7%, siendo la  $p=0,52$ .

**Conclusión:** Las tasa de embarazo en las pacientes con EDT sometidas a FAAC, fue 27,1% por paciente y 21,5 por ciclo. Cuando comparamos estos resultados

con los resultados publicados con Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA), durante los años 2004-2008, la tasa global de embarazo fue del 26% en

13.493 aspiraciones<sup>(5)</sup>. Según esta comparación y los resultados de la siguiente revisión, podemos decir que la FAAC es un tratamiento efectivo en pacientes con EDT independientemente del grado evolutivo aunque un mayor número de pacientes reforzarían esta conclusión temprana.

## **INTRODUCCION**

Según el Comité de Prácticas de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Endometriosis (EDT) es una enfermedad crónica frecuente que afecta un 25-50% de las mujeres infértiles. A veces las mujeres pueden ser asintomáticas, pero la mayoría presentan dolor pelviano, infertilidad y/o una masa anexial. El tratamiento de la EDT en el terreno de infertilidad plantea numerosas actitudes clínicas desde las expectantes, cirugías, las técnicas de baja complejidad hasta la Fertilización Asistida de Alta Complejidad (FAAC)<sup>(1)</sup>.

Estudios clásicos demuestran que el 30% al 50% de las mujeres con EDT son infértiles<sup>(6)</sup>. La verdadera incidencia de la EDT es difícil de cuantificar pues requiere de la visión directa de los focos, en consecuencia existe un rango muy grande dentro de la literatura<sup>(1)</sup>. En las mujeres con dolor pélvico, la prevalencia de EDT varía entre el 30 al 80%<sup>(6)</sup>. Algunos trabajos afirman que las mujeres infértiles tienen 6 a 8 veces más posibilidades de padecer EDT que las mujeres fértiles<sup>(7)</sup>. La relación que existe entre la EDT y la infertilidad no está claramente establecida, sin embargo existen numerosos mecanismos biológicos que podrían explicar esta asociación como: distorsiones anatómicas de la pelvis, alteraciones de la función peritoneal, alteraciones hormonales, ovulatorias y endocrinológicas, en la calidad del ovocito y del embrión, alteración en el transporte tuboovárico, defectos en la implantación<sup>(1)</sup>.

La tasa de embarazo espontáneo en una pareja normal es del 15-20% por mes y disminuye con la edad de la mujer<sup>(4)</sup>. Las mujeres con EDT tienden a tener tasas mensuales más bajas, y sin tratamiento, su tasa de fecundidad mensual sería del 2-10%<sup>(2,3)</sup>.

Si la EDT fuese la única causa de esterilidad existente en la pareja, su erradicación debería revertir el cuadro. Desafortunadamente, la supresión médica hormonal no ha demostrado mejorar las tasas de fecundidad y sólo retrasan el uso de tratamientos más eficaces para lograr un embarazo<sup>(1)</sup>.

De acuerdo a recientes estudios, las parejas sometidas a Fertilización inVitro (FIV), tienen una probabilidad de éxito acumulativa del 72% en 6 ciclos<sup>(8)</sup>; cuando a la infertilidad se agrega la EDT como causa diagnosticada, su eficiencia disminuye, pero sin embargo, si siendo altamente aconsejable en las parejas con estas condiciones<sup>(9,10)</sup>.

Las pacientes con EDT constituyen un desafío terapéutico, ya que la estimulación de la ovulación con altos niveles estradiol circulante, potencia la enfermedad de base por los mayores niveles hormonales alcanzados y en paralelo aumenta la chance de embarazo. Por esta razón hay que darles a las pacientes detallada información, sobre los riesgos y beneficios de cada posibilidad terapéutica, para su adecuada opción<sup>(11)</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar de manera retrospectiva las pacientes con EDT sometidas a FAAC y analizar qué factores clínicos pudieron influir en el logro del embarazo. El estudio se realizó en el Programa de Asistencia Reproductiva Rosario (PROAR) donde se revisaron los resultados obtenidos entre Enero del 2008 a Agosto del 2012. La información necesaria se obtuvo con el permiso del director médico del establecimiento, bajo normas determinadas y sin tener acceso a los datos filiatorios de los pacientes de forma tal que no se transgredió su derecho de confidencialidad estipulado por la ley N° 26.529.

## **MARCO TEORICO**

La EDT se define, como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina, lo que induce, entre otras cosas, a reacciones inflamatorias crónicas, formación de tejido cicatrizal y adherencias. Esto lleva a la distorsión de la anatomía de la pelvis femenina, impidiendo la expulsión de los ovocitos desde los ovarios, la captación por las trompas, y el transporte de ellos hacia la cavidad uterina<sup>(2)</sup>.

Se considera que el crecimiento y la maduración de los ovocitos también pueden estar alterados en mujeres con EDT, lo que resulta en embriones de calidad inferior que tienen una menor capacidad para implantarse en el endometrio ya parcialmente alterado<sup>(12,13)</sup>.

La historia clínica y la exploración física pueden arrojar una serie de indicadores sugestivos de EDT, incluyen: dolor pélvico cíclico y crónico, dismenorrea, dispareunia, útero en retroversión fijo, masa anexial poco móvil, y engrosamiento, tensión o nodularidad de ligamentos uterosacros<sup>(1,14)</sup>. La prevalencia de esta enfermedad en las mujeres que experimentan dolor, infertilidad o ambos es tan alto como el 35% -50%<sup>(14)</sup>.

En la práctica médica, la realización de una video laparoscopia (VLP), es necesaria para definir el diagnóstico de EDT. La confirmación histológica es requerida para confirmar el origen de las lesiones o cuando hay dudas sobre su naturaleza<sup>(1)</sup>. A través de esta cirugía se puede clasificar a la EDT en estadíos: I (mínimo), II (leve), III (moderada) y IV (grave o severo), según los criterios publicados por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), vigente desde 1996<sup>(15)</sup>.

Desafortunadamente, no existe un protocolo terapéutico ideal que asegure el logro del embarazo<sup>(1)</sup>. Sin embargo, existe un nuevo sistema de estadificación, propuesto por Adamson y Pasta en el 2010, quienes proponen un índice de

fertilidad-endometriosis (IFE), obtenido por la suma de puntajes (según la función de las trompas, el estado de las fimbrias y de los ovarios) en el momento de la laparoscopia. Es una herramienta clínica, validada por la ASRM que predice la posibilidad de embarazo, según los parámetros mencionados durante la endoscopia. Su resultado permitiría indicar tratamientos de alta complejidad o técnicas más simples con razonable expectativa de éxito sin demoras innecesarias<sup>(16)</sup>.

El tratamiento médico es efectivo para eliminar el dolor asociado a la EDT, pero no hay evidencia científica que demuestre la mejoría en la tasa de fertilidad<sup>(1)</sup>. El manejo de la EDT debe ser individualizado de acuerdo al objetivo deseado, si se trata de aliviar el dolor, mejora la fertilidad, o prevenir la recurrencia<sup>(17)</sup>.

Las opciones de tratamientos médico son los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), los anticonceptivos orales (ACO), agentes androgénicos (ej.: danazol) progestágenos (ej.: acetato de medroxiprogesterona), análogos de la GnRH (ej.: leuprolide, goserelina, triptorelina, nafarelina) y antiprogestágenos (ej.: gestrinona). Dentro de los tratamientos quirúrgicos se encuentran: la ablación quirúrgica de los depósitos endometriósicos, quistectomía, adhesiolisis, salpingooforectomía uni o bilateral con o sin histerectomía y raramente neurectomía presacra<sup>(18)</sup>.

Cuando el fin es mejorar la fertilidad, las opciones son: la ablación quirúrgica de los focos endometriósicos, combinado o no con análogos GnRH, la inducción de la ovulación con o sin inseminación intrauterina y la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con FAAC<sup>(17)</sup>. Debe tenerse especial cuidado en el agravamiento de la EDT durante la HOC<sup>(19)</sup>. Igualmente la elección de la opción terapéutica más adecuada es difícil, existen estudios aleatorizados controlados que evalúan la eficacia comparativa de los distintos esquemas<sup>(15)</sup>.



En una revisión de tres ensayos aleatorios que incluyeron 165 mujeres con endometriosis avanzada e infertilidad, se observó que fueron tratadas con agonistas de la GnRH durante 3 a 6 meses antes de la FIV, y al compararlas con

pacientes a los que no se les practicó ningún procedimiento, la tasa de nacidos vivos aumentó significativamente (OR 9.19; IC del 95 %1,08 a 78,22)<sup>(20)</sup>.

En un trabajo publicado por Jacobson y col., donde seleccionaron ensayos clínicos aleatorios que comparaban la efectividad de la cirugía por VLP en el tratamiento de la infertilidad asociada a EDT versus otras modalidades de tratamiento o placebo. Como resultado obtuvieron que la tasa de embarazo fue favorecida por la cirugía videolaparoscópica, con un OR de 1,66 (IC del 95% 1,09 a 2,51)<sup>(21)</sup>.

Opøien y col., compararon los registros de un grupo de pacientes infértiles con EDT mínima y leve, donde un grupo se habían sometido a cirugía por VLP con extirpación completa de los focos (n = 399) y el otro, a VLP diagnóstica sola (n = 262). En el primer ciclo de FAAC, las mujeres del primer grupo obtuvieron una tasa de embarazo de 40,1% versus 29,4% (P = 0,004) del segundo grupo. Por lo que concluyeron que la extirpación quirúrgica de las lesiones de EDT mínima y leve con ciclos de FAAC posterior, tienen una mayor tasa acumulada de embarazo<sup>(22)</sup>.

Bianchi, P y col., invitaron a 179 mujeres con EDT grave a severa, a participar en un estudio de cohorte prospectivo con dos opciones de tratamiento: FIV sin someterse a la cirugía VLP (grupo A, n = 105) y la extirpación VLP de los focos endometriósicos, antes de la FIV (grupo B, n = 64). Luego de realizar el primer ciclo de FIV, se compararon los resultados y mostraron una diferencia entre los grupos A y B, en el número de ovocitos recuperados ( $10 \pm 5$  vs  $9 \pm 5$ ,  $p = 0.04$ ), y las tasas de embarazo (24% vs 41%,  $p = 0.004$ ), respectivamente, habiéndose transferido la misma cantidad de embriones a todas las pacientes. Y agregaron que la probabilidad de lograr un embarazo era 2,45 veces mayor en el grupo B que en el grupo A<sup>(23)</sup>.

Coccia y col., reportaron un 56,1% de embarazos con ambos métodos, en comparación con el 37.4% logrado con la cirugía sola, pero también encontraron una tasa de embarazo espontáneo a los 6 meses de la cirugía, de un 23,2%,

significativamente superior a las pacientes que no se sometieron a la cirugía ( $p < 0.05$ )<sup>(24)</sup>.

Ballester y col., con respecto a la tasa acumulativa de embarazo en pacientes con diferentes grados de EDT, no obtuvieron diferencias en los resultados habiéndolas tratadas con FAAC, pero si encontraron que la edad de la paciente es un factor pronóstico por lo que debe tenerse en cuenta en la estrategia terapéutica. Y agregan que en las pacientes mayores de 35 años con tres intentos de FAAC negativas, la cirugía por VLP es su siguiente opción para poder mejorar el resultado<sup>(25)</sup>.

Kuivasaari y col., realizaron un estudio de cohorte donde compararon dos posibles tratamientos para la EDT severa, uno es FIV y otro es la cirugía con remoción de los focos y luego la FIV. Como resultado obtuvieron que la tasa acumulativa de embarazo del segundo grupo es 2,45 veces mayor que la del primero<sup>(26)</sup>.

Bedaiwy y Liu consideran que la HOC, con o sin inseminación intrauterina puede ser beneficiosa en la EDT con permeabilidad tubaria conservada. En esta circunstancia también la FAAC es de segunda elección en pacientes que no lograron su embarazo<sup>(27)</sup>.

La edad de la mujer es un factor muy importante al momento de elegir la terapéutica. Después de los 35 años, aumenta la tasa de infertilidad y los abortos espontáneos por decremento en la calidad ovocitaria. Los tratamientos más aconsejables serán la inseminación intratubario con ciclos estimulados o directamente la FAAC. Se debe tener en cuenta, como señala el Comité de Práctica de ASRM, las mujeres con EDT moderada o severa, tienen una tasa de embarazo inferior a las mujeres que se someten a FAAC por otras razones, por ejemplo con factor tubario<sup>(1)</sup>.

La FAAC es una técnica que extrae los óvulos de los ovarios los fertiliza en laboratorio y luego de algunos días en cultivo, se transfieren al útero, para su implantación y desarrollo del futuro ser. En consecuencia es el único método que

permite observar los óvulos, su unión con los espermatozoides y desarrollo embrionario. Podría desde el punto de vista teórico, resolver varios de los aspectos potencialmente alterados en las pacientes con EDT, aunque son técnicas costosas que no tratan por sí la enfermedad, si no la obtención del embarazo. Además estas técnicas no tienen la capacidad de modificar la calidad intrínseca de las gametas, por lo tanto, algunos autores señalan bajos resultados, por atribuir a este factor la responsabilidad de las menores tasas de embarazo en la EDT<sup>(28)</sup>.

## **PROBLEMA**

- ¿Cuál es la tasa de embarazo en pacientes con endometriosis sometidas un tratamiento de FAAC?
- ¿Qué influencia tiene el tiempo evolutivo de la enfermedad y la edad de la paciente?

## **OBJETIVOS**

### **Generales:**

- Analizar la tasa de embarazo en pacientes con antecedentes de endometriosis luego de haber sido sometidas a un tratamiento de Fertilización Asistida de Alta Complejidad.

### **Específicos:**

- Determinar edad en que realiza tratamiento.
- Analizar el tiempo de esterilidad transcurrido como factor agravante.
- Determinar la tasa de embarazo logrado cuando la única causa de infertilidad fue la endometriosis.
- Comparar los resultados cuando se agregaron otros factores de esterilidad.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional utilizando como material de revisión la base de datos de mujeres entre 20 y 45 años de edad con antecedentes de endometriosis, que realizaron tratamientos de fertilización asistida en el Centro Médico PROAR de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina, durante el periodo comprendido entre el mes de Enero del 2008 al mes de Agosto del 2012.

La información necesaria, para esta investigación, fue provista por el director de la institución sin incluir los datos filiatorios con el fin de preservar el derecho a la confidencialidad acorde con lo dispuesto por la Ley N° 26.529.

De este modo, la muestra quedó constituida por 144 parejas que realizaron 197 ciclos de FAAC. Durante el transcurso del trabajo se analizaron diferentes variables. Una de ellas fue la edad de las pacientes, la cual fue agrupada en < 34, 35 a 39 y en  $\geq 40$ ; el tiempo de esterilidad de la pareja fue dividida en  $\leq 5$  años y > 5 años; EDT como único factor de esterilidad, o asociado a FF, o asociado a FM o las coexistencia de los tres factores.

También se evaluó el número de ovocitos maduros recuperados, la tasa de fertilización y número de embriones transferidos (en fresco y congelados), la tasa de embarazos logrados por cada grupo etario, según el tiempo de esterilidad transcurrido y los factores de esterilidad presentes.

Para la recuperación de óvulos, todas las pacientes fueron estimuladas con Gonadotrofinas Humanas en dosis variable según la respuesta individual, monitorizada con ecografía transvaginal y dosajes hormonales de Estradiol (E2) y Hormona Luteinizante (LH) rápidos. Se previno la ovulación prematura con antagonistas de la GnRH en dosis diarias y esquema flexible administrado hasta el día de la descarga con Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG) en dosis de

10000 UI. Se realizó 36 horas después la aspiración de los folículos, y se recuperaron 1190 ovocitos, que se inyectaron con espermatozoides de su pareja,

el mismo día de la aspiración y se controló la fertilización 16 o 18 horas después. Se logró la fertilización en 878 (74%) de los ovocitos recuperados. A partir de ese momento se incubaron por 48 horas más para controlar las primeras etapas de división y a las 72 horas de la aspiración fueron transferidos al útero de la mujer que los generó.

Los datos obtenidos fueron ingresados en un primer paso al formato "hoja de cálculos" del programa de Microsoft Excel, para su posterior análisis estadístico resumiendo la información obtenida en tablas y gráficos.

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas:

- Microsoft Office Excel 2003
- SPSS versión 11.5
- SAS versión 9.1

Se utilizaron los siguientes test:

- Test de Kruskal Wallis
- Test U de Mann Whitney
- Test de Irwin Fisher

Para todos los test utilizamos un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0,05$ ).

Técnicas Estadísticas descriptivas:

Las variables cuantitativas se describieron con sus promedios, desvíos estándares, mínimos y máximos. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.



## RESULTADOS

Se analizaron 144 parejas, quienes realizaron 197 ciclos de tratamiento con FAAC durante 2008-2012. La edad promedio ( $\pm$  DS) de las pacientes fue de 33,9 años ( $\pm$  3,4), con un rango de 27 a 43 años, que se dividieron en tres grupos a saber:  $\leq$  34 años 77 mujeres (53,5%), 35 a 39 años, 55 mujeres (38,2%), y  $\geq$  40 años, 12 mujeres (8,3%). Según el tiempo de esterilidad transcurrido se dividieron en dos grupos:  $\leq$  5 años de esterilidad 116 (80,6%) parejas y  $>$  5 años transcurrido 28 (19,5%) (Tabla 1).

**Tabla 1:** Presentación de la muestra.

		n (%)
<b>Pacientes</b>		144 (100)
<b>Edad de la mujer</b>	$\leq$ 34	77 (53,5)
	35 a 39	55 (38,2)
	$\geq$ 40	12 (8,3)
<b>Tiempo de esterilidad</b>	$\leq$ 5	116 (80,6)
	$>$ 5	28 (19,5)



La distribución de los factores de esterilidad fue: EDT como único factor, 61 parejas (42,4%), se agregó FF en 21 parejas (14,6%), combinado con FM en 50 (34,7%) y tuvieron la suma de los tres factores solo 12 (8,3%) (Tabla 2).

**Tabla 2:** Frecuencias y porcentajes de los diferentes factores.

Factores de Esterilidad	n (%)
EDT	61 (42,4)
EDT-FF	21 (14,6)
EDT-FM	50 (34,7)
EDT-FF-FM	12 (8,3)
Total	144 (100)

Se recuperaron un total de 1190 ovocitos maduros con un promedio de 8,3 ( $\pm$  5,4) por pareja, de las cuales fertilizaron 878 (74%) con un promedio de 6,1 ( $\pm$  4,1) por pareja (Tabla 3).

**Tabla 3:** Promedio de los ovocitos maduros y ovocitos fertilizados

Ovocitos	(n)	Promedio (DS)
Maduros	(1190)	8,3 (5,4)
Fertilizados	(878)	6,1 (4,1)

Al comparar la edad de las pacientes con el número de ovocitos obtenidos, tenemos que, en el grupo de mujeres  $\leq 34$  años se obtuvieron 9,3 ( $\pm 5,7$ ), en las 35 a 39 años obtuvieron 7,8 ( $\pm 5,7$ ) y en las  $\geq 40$  años obtuvieron 4,3 ( $\pm 1,5$ ) ovocitos. Lo cual arrojó una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de ovocitos maduros recuperados según la edad, entre  $\leq 34$  y  $\geq 40$   $p=0,001$  y entre 35 a 39 y  $\geq 40$   $p=0,03$  (Tabla 4).

**Tabla 4:** Promedio de ovocitos maduros por grupo etario.

Edades	(n)	Promedio (DS)	Rango
<b>= 34</b>	(77)	9,3 (5,7) +	1 – 22
<b>35 a 39</b>	(55)	7,8 (5,7) #	1 – 22
<b>= 40</b>	(12)	4,3 (1,5) +#	1 – 7

+ $p=0,001$  # $p=0,03$

Según el tiempo de esterilidad y el promedio de ovocitos maduros recuperados, se obtuvo en las parejas con  $\leq 5$  años de esterilidad 8,3 ( $\pm 5,3$ ) ovocitos maduros y en las parejas con  $> 5$  años de esterilidad 8,1 ( $\pm 6,4$ ). No existió diferencias estadísticamente significativas entre la ambos grupos ( $p= 0,762$ ) (tabla 5).

**Tabla 5:** Promedio de ovocitos maduros según el tiempo de esterilidad de la pareja.

Años de Esterilidad (n)	Promedio (DS)

= 5	(116)	8,3	(5,3)
> 5	(28)	8,1	(6,4)

En cuanto a los factores de esterilidad que presentaban las parejas y el promedio de ovocitos maduros recuperados, se encontró que cuando existía como único factor la EDT se obtuvo 7,8 ( $\pm$  6,1), las combinadas con FF se obtuvieron 8 ( $\pm$  5,6); en asociadas a FM obtuvieron 8,7 ( $\pm$  4,8) y en quienes presentaron los tres factores de esterilidad obtuvieron 8,9 ( $\pm$  4,3). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de factores ( $p= 0,31$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6:** Factores de Esterilidad y Ovocitos maduros obtenidos.

Factores	(n)	Promedio (DS)
EDT	(61)	7,8 (6,1)
EDT- FF	(21)	8 (5,6)
EDT –FM	(50)	8,7 (4,8)
EDT-FF-FM	(12)	8,9 (4,3)

Al vincular la edad de las pacientes y la fertilización se observó que en el grupo  $\leq 34$  años sobre 716 ovocitos maduros recuperados fertilizaron 523 (73%), en las de 35 a 39 años sobre 429 ovocitos maduros recuperados fertilizan 317(74%) y en las  $\geq 40$  años se obtuvieron 52 y fertilizaron 30 (58%). También la fertilización fue estadísticamente menor en el grupo de  $\geq 40$  años con respecto a los otros dos ( $p<0,001$ ) (Tabla 7).

**Tabla 7:** Promedio de ovocitos fertilizados según la edad de las pacientes.

<b>Edades</b>	<b>(n)</b>	<b>Ovocitos Maduros</b>	<b>Ovocitos Fertilizados (%)</b>
<b>= 34</b>	(77)	716	6.8 (73%)
<b>35 a 39</b>	(55)	429	5.8 (74%)
<b>= 40</b>	(12)	4,3	2,5 (58%)

Según el tiempo de esterilidad de las parejas y la fertilización de los ovocitos, en el grupo  $\leq 5$  años fue de 703 (73%) y en el grupo  $> 5$  años fue de 152 (67%). No presentaron diferencias de significación estadística entre los grupos ( $p=0,35$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9:** Años de esterilidad y ovocitos fertilizados.

<b>Años de Esterilidad</b>	<b>(n)</b>	<b>Ovocitos Maduros</b>	<b>Ovocitos Fertilizados (%)</b>
<b>= 5</b>	(116)	963	703 (73%)
<b>&gt; 5</b>	(28)	227	152 (67%)

Según la presencia de los diferentes factores de esterilidad y la fertilización de los ovocitos se obtuvo que cuando sólo estaba presente la EDT, 347 (73%)

fueron los ovocitos fertilizados, cuando se agregó otro FF fue de 119 (71%), cuando se agregó FM fue de 331 (76%), y cuando se presentó la combinación de los tres factores fue de 64 (77%). No presentaron diferencias de significación estadística entre los diferentes grupos ( $p=0,201$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10:** Promedio de ovocitos fertilizados según los diferentes factores de esterilidad de la pareja.

Factores(n)	Ovocitos Maduros	Ovocitos Fertilizados (%)
EDT (61)	476	347 (73%)
EDT-FF (21)	168	119 (71%)
EDT-FM (50)	435	331 (76%)
EDT-FF-FM (12)	83	64 (77%)

De las 144 parejas que realizaron 197 ciclos de FAAC, lograron 39 embarazos (21,5% por ciclo y 27,1% por pareja). Según la división en grupos etarios se encontró que en  $\leq 34$  años se realizaron 109 ciclos, con 21 embarazos (19,3%), 35 a 39 sobre 75 ciclos hubo 18 (24%) embarazos y en las  $\geq 40$  años de 13 ciclos realizados no se lograron embarazos. No hubo diferencias entre los dos primeros grupos ( $p=0,13$ ) y con el tercero no se pudo lograr la comparación por no

haber habido embarazos aunque es evidente la baja eficiencia reproductiva en este grupo.

Al analizarlo Según el tiempo de esterilidad transcurrido en el grupo de  $\leq 5$  años en 165 ciclos hubo 30 embarazos (19.2%) y en  $> 5$  años sobre 41 ciclos 9 embarazos (18,9%). No hubo diferencias de significación ( $p=0,47$ ) (Tabla 11).

**Tabla 11:** Tiempo de esterilidad de las parejas y embarazos.

Años de esterilidad		Embarazos (%)	
$\leq 5$	n 156	30	(19,2%)
$> 5$	n 37	7	(18,9%)

Al comparar la tasa de embarazo con los diferentes factores de esterilidad presentes, se observó que en el grupo con EDT sobre 82 ciclos hubo 17 embarazos (20,7%), cuando se agregó el FF de 28 ciclos 4 embarazos (14,3%); combinado con FM 54 ciclos 17 embarazos (23%) y cuando se presentaron los tres factores en conjunto sobre 13 ciclos 1 embarazo (7,7%). Se concluyó que no existen diferencias estadísticamente significativas en los factores según la paciente haya quedado o no embarazada ( $p=0,52$ ) (Tabla 12).

**Tabla 12:** Factores de esterilidad y embarazo.

Factores		Embarazos (%)	
EDT	n 82	17	(20,7)
EDT-FF	n 28	4	(14,3)

<b>EDT-FM</b>	<b>n 74</b>	17	(23)
<b>EDT-FF-FM</b>	<b>n 13</b>	1	(7,7)

## **DISCUSION**

En el presente trabajo se analizaron 144 parejas con diagnóstico de EDT y deseo reproductivo, quienes realizaron 197 ciclos de FAAC.

La tasa de embarazo fue del 27,1% por pareja y del 21,5% por ciclo, resultado global inferior a la tasa general del centro, que para el mismo período fue del 28.5% de embarazo por ciclo. En los datos publicados por Garrido y col., cuando compararon a pacientes con EDT versus factor tubario, las tasas de embarazos fueron 28,6% y 34,2% respectivamente<sup>(29)</sup>. El Registro Argentino de Fertilización Asistida publica sus datos en la revisión entre 2004 a 2008, donde presenta una tasa global de embarazos de 22%<sup>(5)</sup>, cifra similar a la obtenida en la presente revisión. En consecuencia, debido a este disenso en los resultados globales, no podemos concluir que las pacientes con EDT tengan peores resultados en procedimientos de FAAC. Es probable que diferencias individuales caractericen mejor cada población.

En el presente trabajo se obtuvieron 1190 ovocitos maduros con un promedio por paciente de 8,3 ovocitos, de los cuales fertilizaron 878 (74%), dato adecuado si se compara con lo obtenido por Garrido y col., quienes recuperaron 9,3 ovocitos por paciente con EDT. Su tasa de fertilización global fue 56,6%, y en pacientes con factor tubario, recuperaron un promedio de 9,7 ovocitos, de los cuales el fertilizaron el 59,3%<sup>(29)</sup>, concluyen que no existió diferencia entre ambos

grupos en los parámetros mencionados, los cuales fueron levemente inferiores a los observados en nuestra serie.

Según la agrupación por edad de las pacientes y el número de los ovocitos maduros recuperados, tenemos que en el grupo de  $\geq 40$  años se obtuvieron un promedio de 4,3 ovocitos maduros. En este trabajo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a los ovocitos maduros recuperados en los pacientes  $\leq 34$  años con un promedio de 9,3 ovocitos maduros y las mujeres de 35 a 39 años quienes obtuvieron promedio de 7,8 ovocitos. Ambos grupos tuvieron una  $p=0,001$  y  $p=0,03$  respectivamente, comparados con las pacientes  $\geq$

40 años. En cambio, Gonzalez Fernandez y col., encuentran una línea de corte por edad en las pacientes de 36 años, en quienes recuperan 5 ovocitos y las de 34 años un promedio de 14 ovocitos<sup>(30)</sup>. Este umbral no pudo ser observado en el grupo analizado por nosotros, como tampoco en los datos obtenidos del el Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA).

La edad de la mujer es un factor reconocido que puede modificar la tasa de embarazo por afectar la respuesta ovárica y calidad ovocitaria. En la presente revisión, se observó que a medida que aumentaba la edad de las pacientes disminuía la tasa de embarazo, aunque debido al escaso número de mujeres mayores, no se pudo obtener una comparación con significación estadística, ya que no se registró ningún embarazo en pacientes  $\geq 40$  años. Según el RAFA, al comparar los resultados por edad, donde en las pacientes  $< 35$  años la tasa de embarazo era del 32,9%, en las que tenían entre 35 a 39 años la tasa fue del 28,3% y en las  $\geq 40$  años la tasa de embarazo fue del 12,1% ( $p=0001$ )<sup>(5)</sup>. Ziebe y col., obtuvieron similares resultados que los publicados por RAFA y concluyeron que la disminución de la fecundidad era de aproximadamente de 1,5% por año<sup>(31)</sup>. Klipstein y col. obtuvieron en el grupo de pacientes de 40 años una tasa de embarazo del 28% y en las pacientes de 46 años el 0%<sup>(32)</sup>. Luke y col., también obtuvieron una reducción en la tasa de embarazo a medida que avanza la edad, siendo en pacientes  $< 31$  años del 74%, en las pacientes entre 41 a 42 años del 27,8% y  $\geq 43$  años del 11,3%<sup>(33)</sup>. Barri y col., obtuvieron una diferencia



estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en la tasa de embarazo en las pacientes  $< 35$  años (35,7%) y en las  $\geq 35$  años (25%)<sup>(34)</sup>. Se concluye la importante evidencia publicada sobre la edad como factor determinante del éxito de estos tratamientos.

Con respecto a la distribución de los diferentes factores de esterilidad y el éxito del tratamiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en este trabajo, pero se puede destacar que la menor tasa de embarazo se obtuvo cuando se presentaban los tres factores combinados 7,7%, siguiendo por las que presentaban EDT más FF con 14,3%, luego las que presentaban solo EDT con 20,7% y la mayor tasa se obtuvo con los que presentaban EDT y FM con un 23%;

similar a lo publicado por el RAFA (2004-2008), donde la tasa fue del 22% cuando existían combinación de los factores, 22% cuando solo eran FF y del 30% cuando sólo eran FM<sup>(5)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La tasa de embarazos en las pacientes con EDT sometidas a FAAC fue 27,1% por paciente y de 21,5% por ciclo. La edad promedio de las pacientes fue de 33,9 + 3,4 años. A medida que avanzó la edad disminuyó el número de ovocitos maduros recuperados y ovocitos fertilizados ( $p < 0,05$ ).

La relación entre el tiempo de esterilidad transcurrido y los embarazos logrados no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,47$ ).

Las diferentes combinaciones de los factores de esterilidad mostró que la tasa más baja de embarazo se presentó cuando existían EDT, FF y FM (7,7%), Seguida por la combinación de EDT con FF (14,3%); las mejores tasas fueron cuando existía EDT con FM (23%) y cuando sólo había EDT (20,7%).

Según la expuesta bibliografía internacional y la evidenciada en la presente revisión, podríamos concluir que la FAAC es un tratamiento eficaz en pacientes con EDT independiente de su grado. Un mayor número de casos podrían confirmar estos resultados preliminares y detectar alguna otra variable participante no evidenciada en la presente revisión.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) The Practice Committee of the American Society for Reproductive. Medicine Endometriosis and infertility: a committee opinión. *FértilSteril* 2012; 98(3):591-598.
- (2) Bulletti C, Coccia M., Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J As Rep Gen* 2010; 27(8):441-7.
- (3) Hughes E, Fedorkow D, Collins J. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *FertilSteril* 1993; 59(5):963–70.
- (4) Schwartz D, Mayaux M. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306:404-6.
- (5) Morente C, Horton M, Serpa I, Mackey M. Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA). *Reproducción* 2012; 21(1):6-19.
- (6) Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri R, Marshall L, Hunter D. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784-96.
- (7) Verkauf B. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 1987; 74:671-5.
- (8) Malizia B, Hacker M, Penzias A. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009; 360:236-43.
- (9) Simon C, Gutierrez A, Vidal A, De los Santos M, Tarin J, Remohi J. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9:725–9.
- (10) Evers.J. The role of surgery in the treatment of pelvic endometriosis in subfertile patients. *Middle East FertilSoc J.* 2001; 4:19-21.

- (11) Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Pier Giorgio Crosignani P.G. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009; 24(2):254–269.
- (12) Juan A.Garcia Velasco, Arid A. Is the endometrium or oocyte/embryo affected in endometriosis?.*Hum Reprod* 1999; 14(2):77-89.
- (13) Barnhar K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro Fertilization. *FertSteril* 2002; 77(6):1148-1155.
- (14) Burney R, Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *FertilSteril* 2012; 98(3):511-519.
- (15) Hospital Universitario de Bellvitge. Clínica y diagnóstico de la endometriosis. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2011;12(2):63-68.
- (16) Adamson G, Pasta D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *FertilSteril* 2010; 94(5):1609-1615.
- (17) Özkana S, Aricib A. Advances in Treatment Options of Endometriosis. *GynecolObstetInvest* 2009; 67(2):81-91.
- (18) Mounsey A, Wilgus A, Slawson D. Diagnosis and Management of Endometriosis. *Am Fam Physician* 2006; 74(4):594-600.
- (19) Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011; 26(9):2368–2372.
- (20) Sallam H, Garcia-Velasco J, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):CD004635. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437491?dopt=Abstract> (Consulta: 22 noviembre del 2012)

- (21) Jacobson T, Duffy J, Barlow D, Farquhar C, Koninckx P, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20;(1):CD001398. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091519> (Consulta: 22 noviembre del 2012)
- (22) Opøien H.K, Fedorcsak P, Åbyholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reproductive BioMedicine Online* 2010; 23(3):389–395.
- (23) Bianchi P, Pereira R. Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates. *J Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16(2):174–180.
- (24) Coccia M, Rizzello F, Cammilli F, Bracco G, Scarselli G. Endometriosis and infertility: Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;138(1):54-59.
- (25) Ballester M, Oppenheimer A. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2012; 97(2):367-372.
- (26) Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M and Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20(11):3130–3135.
- (27) Bedaiwy M, Liu J. Long-term management of endometriosis: Medical therapy and treatment of infertility. *SRM* 2010; Endometriosis part 2:10-14.
- (28) American Society for Reproductive Medicine. Assisted Reproductive Technologies. A guide for Patients 2011:1-22.

- <sup>(29)</sup>Garrido N, Navarro J, García Velasco J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. The endometrium vs embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Up* 2002; 8(1):95-103
- <sup>(30)</sup> González Fernández R, Peña O, Hernández J, Martín Vasallo P, Palumbo A, Ávila J. Patients with Endometriosis and patients with porovarian reserve have abnormal follicle-stimulating hormone receptor signaling pathways. *FertilSteril* 2011; 95(7):2372-2378.
- <sup>(31)</sup>Ziebe S, Loft A, Petersen J. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *ActaObstGyneScandinavica* 2001; 80:169–174.
- <sup>(32)</sup>Klipstein S, Regan M, Ryley D. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *FertilSteril* 2005; 84:435–445.
- <sup>(33)</sup>Luke B, Brown M, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman G, Lobo R, Leach R, Stern J. Cumulative Birth Rates with Linked Assisted Reproductive Technology Cycles. *N Engl J Med* 2012; 366:2483-91.
- <sup>(34)</sup>Barri P, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila P, Rodríguez P. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *ReprodBioMedicine Online* 2010; 21:179-185.