
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

IMPACTO DE LA QUISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA
EN LA
RESERVA OVÁRICA
DE PACIENTES
CON
ENDOMETRIOMA

Trabajo de Tesis para optar al título de DOCTOR EN MEDICINA
Sr. Méd. JOSE MARIA MARICONDE

CORDOBA

- 2012 -

Director de Tesis

Prof. Dr. LÓPEZ CARLOS R.

Comisión de tesis

Prof. Dra. FIOL DE CUNEO MARTA

Prof. Dr. FERREYRA HÉCTOR

Dedicatoria

A mis padres.

A mi esposa.

A mis hermanos

A mis abuelos.

Agradecimientos

Antes que nada debo agradecer a mi padre, José Alberto Mariconde, quien me ha apoyado durante toda mi vida, profesional y fuera de la medicina. En cuanto a este trabajo en particular, aportando ideas y realizando gran parte de las intervenciones que llevaron a sumar esta casuística. En cuanto a la vida profesional demostrando que se puede ser un profesional de altísimo nivel manteniendo un bajo perfil y siendo fiel a sus convicciones.

A mi madre, María del Carmen Franchello, quien es docente de alma y me ha transmitido sus experiencias e ideas durante toda mi vida.

A mis hermanos y cuñado, por el soporte en los momentos de mayores dificultades.

A mis abuelos, José Mariconde y Juan Franchello, quienes han sido un ejemplo a seguir en cuanto a trabajo, esfuerzo, hombría de bien y sencillez a lo largo de toda su vida.

A mi esposa, María José Irastorza, quien soportó los embates de una profesión absorbente y siempre supo apoyarme para no claudicar.

A mi primo, José Eduardo Sottano, quien me motivó en los inicios de esta Tesis, ayudándome en la búsqueda del tema y realizando lecturas y aportes bibliográficos.

No puedo olvidarme del inmenso apoyo que me ha brindado desde pequeño mi padrino el Prof. Dr Oscar Francisco Rulli, quien con su decencia, seriedad y dedicación fue y será un ejemplo a seguir toda mi carrera.

A su vez, deseo expresar mi eterno agradecimiento a los integrantes de la comisión de tesis, con especial mención a mi director el Prof. Dr. Carlos López, por su dedicación, seriedad, profesionalismo; quien además de ser mi director de tesis ha sido mi titular de Cátedra durante estos años de docencia,

formación y asistencia en la II Cátedra de Ginecología. Debo destacar que el Profesor López, es un docente con un genuino interés en enseñar en el pre y postgrado, quien siempre ha predicado con el ejemplo.

Un especial e inmenso agradecimiento a la Prof. Dra Marta Fiol de Cúneo, quien me apoyó en todos estos años, además de enseñarme las normas básicas de un trabajo científico. Las reuniones esclarecedoras en su despacho de la Cátedra de Fisiología y sus correcciones han sido indispensables para la realización de este trabajo. Agradezco también a integrantes de su Cátedra que brindaron importantes aportes a este trabajo.

Al Prof. Dr. Héctor Ferreyra, quién permitió con su apoyo el desarrollo de este trabajo de tesis, siendo significativo su aporte en las reuniones de comisión de seguimiento por su amplia experiencia en la materia.

A la Dra. Magui Luminari, quien realizó las extracciones de sangre de todos los casos estudiados en este trabajo, además del dosaje de parte de los parámetros utilizados.

A la Dra. Liliana Muñoz, quien colaboró con la realización de los análisis de laboratorio de manera totalmente desinteresada.

A los Dres Gustavo Prieto, Juan Carlos Clavijo y Néstor Garello, por haber aportado casos a la investigación.

Mi reconocimiento a profesores, médicos, docentes y no docentes de la II Cátedra de Ginecología, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y todos aquellos que de una forma u otra colaboraron en la realización del presente trabajo. A todos ellos mi reconocimiento.

Reglamento de Carrera de Doctorado

Artículo 30:

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS".

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS	30
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y MÉTODOS	32
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	71
BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXO	87

Resumen

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina, siendo una de sus presentaciones más frecuentes la del quiste de ovario (endometrioma). Es una enfermedad frecuente en mujeres en edad reproductiva, que consultan principalmente por dolor pelviano o infertilidad. El concepto de reserva ovárica se utiliza para describir la calidad y cantidad de la población de ovocitos y su relación con el resultado reproductivo. La quistectomía es la intervención que se practica ante la presencia de un endometrioma, siendo inciertos aun los efectos reproductivos de la misma sobre la reserva ovárica.

OBJETIVOS

Identificar, mediante el empleo de tests endócrinos estáticos (cuantificación de niveles plasmáticos de hormona folículo estimulante, estradiol, inhibina B y hormona antimülleriana), cuál de estas hormonas es más útil como marcador de reserva ovárica.

Determinar valores de marcadores de reserva ovárica en pacientes controles y pacientes con endometriosis ovárica.

Investigar cómo se modifica la reserva ovárica después de la quistectomía laparoscópica utilizando la técnica de streapping.

Correlacionar, antes y después del tratamiento quirúrgico, el tamaño del endometrioma con la reserva ovárica.

Estudiar posibles correlaciones entre edad de las pacientes y reserva ovárica.

Encontrar líneas de corte entre tamaño del endometrioma y la reserva ovárica.

Secundariamente, establecer índice de embarazo según estado de reserva ovárica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron 2 grupos de estudio y se analizó el futuro reproductivo de las pacientes problema.

1. Grupo control: mujeres que consultan por motivos ajenos a los reproductivos, en las que se estudió la reserva ovárica teniendo en cuenta los criterios de exclusión.

2. Grupo Problema: pacientes con diagnóstico de endometrioma, a las que se les practicó quistectomía laparoscópica por el método de streapping. A las mismas se les estudió la reserva ovárica en el pre y en el postquirúrgico.

RESULTADOS

De 40 casos reclutados, y tras la eliminación de 16 por criterios de selección, se obtuvieron 24 casos problema; se reclutaron 11 casos controles.

Edad: los casos problema tuvieron un promedio de edad de 29,7 años (38-21); en el grupo control el promedio fue de 30,84 (37-25).

Comparación de los niveles promedio de los marcadores entre el pre y el postquirúrgico: la variación entre el pre y el postquirúrgico, la cual es significativa en el caso de HAM ($p < 0,008$), obteniéndose un descenso de sus niveles plasmáticos. En el 81% de las pacientes el valor de FSH se elevó; en cuanto a hormona antimülleriana, en el 83,3% de los casos se detectó una disminución de sus niveles.

Embarazo postquistectomía: se obtuvo una tasa de fertilidad del 37,5%, teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes problema no tenían deseos reproductivos al momento del estudio (66%)

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la técnica quirúrgica utilizada en la práctica habitual y en este trabajo, según los estudios hasta la fecha, el método de *streapping* impresiona ser una técnica preservadora de tejido ovárico normal en estudios histológicos. No se evidenció una relación directa en la disminución de RO, entre las pacientes que presentaron quistes mayores y menores de 50 mm.

Summary

INTRODUCTION

Endometriosis is the presence of endometrial tissue (glands and stroma) outside of the uterine cavity. One of its most frequent presentations is as an ovarian cyst (endometrioma). It is a common condition in women in reproductive age, who presents mainly pelvic pain or infertility. The concept of ovarian reserve (O.R.) is used to describe the quality and quantity of the population of oocytes and their relation to reproductive outcomes. Cystectomy is the intervention that is performed in the presence of an endometrioma, remaining uncertain the reproductive effects on the ovarian reserve.

OBJECTIVES

Identify, through the use of static endocrine tests (quantification of plasma levels of follicle stimulating hormone, estradiol, inhibin B and AMH), which them is more useful as a marker of ovarian reserve.

Determine standard values of markers of ovarian reserve in controls and patients with ovarian endometriosis.

Investigate if the laparoscopic cystectomy using the streapping technique modifies or not the ovarian reserve.

Before and after surgery, to correlate the size of endometrioma with ovarian reserve.

To study possible correlations between patients age and ovarian reserve.

To find cut lines between the size of endometrioma and ovarian reserve.

As second objective, to establish pregnancy rates by state of ovarian reserve.

MATERIALS AND METHODS

Two groups of were taken to analyze it the reproductive future was modified.

1. Control group: women who consulted for reasons unrelated to reproductive, on which ovarian reserve was studied taking into consideration the exclusion criteria.

2. Problem group: patients with diagnosis of endometrioma, which underwent laparoscopic cystectomy with the streapping technique. The ovarian reserve was studied in these patients before and after surgery.

RESULTS

40 cases were recruited, and discharged 16 because of exclusion criteria, 24 were problem cases and 11 were controls.

Age: problem cases had a mean age of 29.7 years (38-21) in the control group the average was 30.84 (37-25).

Average levels of the markers between pre- and post-surgery: were evaluated the variation before and after surgery, was significant in the case of AMH ($p < 0.008$), resulting decrease of plasma levels. In 81% patients the value of FSH was increased, in terms of AMH. In 83.3% of cases decreased levels were detected.

Pregnancy after cystectomy: a rate of 37.5% got pregnant, most patients were unwilling to proccede time of the study (66%)

CONCLUSIONS

Considering the surgical technique used in this work and in daily practice, based on and current publications, the streapping method seems to be an sparing technique of normal ovarian tissue. A direct relationship in the decline of O. R. among patients who had cysts larger and smaller than 50 mm was not found.

INTRODUCCIÓN

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis (E) se define como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Este tejido se ubica comúnmente en la cavidad pelviana, involucra los ovarios, los ligamentos úterosacros, el fondo de saco de Douglas y otros sitios menos frecuentes (1).

Los hallazgos que merecieron la ulterior denominación de E, fueron descritos por primera vez por Rokitansky en 1860. Sin embargo, la entidad clínica y anatomopatológica era desconocida hasta que Sampson en 1921, realizó su clásica descripción y planteó nuevas hipótesis sobre su etiología (2).

La E es una enfermedad frecuente en mujeres en edad reproductiva, las cuales consultan principalmente por dolor pelviano o infertilidad; sin embargo es asintomática en un alto porcentaje de casos que se diagnostican como hallazgo durante la cirugía. Su prevalencia varía de acuerdo a la literatura, entre un 20% hasta un 90% en mujeres que presentan los síntomas enunciados. Otros síntomas posibles debido al órgano afectado incluyen: hematuria cíclica, proctorrágia, etc. (1).

En cuanto a la relación de la E con la fertilidad, el 30 a 50% de las pacientes afectadas son estériles. Los mecanismos fisiopatológicos por los que esta enfermedad puede interferir en la fertilidad son diversos: reacción inflamatoria crónica, adherencias pelvianas y fibrosis con deformación de la anatomía tubo-ovárica y del fondo de saco de Douglas. Asimismo, las prostaglandinas producidas en los implantes endometriósicos, interfieren con la ovulación y originan el llamado folículo luteinizado no roto o actúan como factor luteolítico que provoca un cuadro de fase lútea inadecuada; su incre-

mento en el fluido peritoneal genera alteraciones en la motilidad tubaria, que dificultan el transporte del gameto o cigoto. La reacción inflamatoria peritoneal genera un incremento de los macrófagos en el fluido del peritoneo pelviano. Esto estimula la respuesta inmunológica, en particular la celular; los macrófagos en esta situación, componen el 90% de la población del líquido (3).

Teniendo en cuenta la relación entre E ovárica e infertilidad, recientes hallazgos sugieren una tasa de ovulación significativamente menor en el ovario afectado con respecto al contralateral. La ovulación se reduce en forma significativa con un endometrioma al 35% y con dos o más al 19% (4).

Clínica

En mujeres en edad reproductiva que consultan por dismenorrea secundaria (generalmente de tipo ascendente en su intensidad) o dolor pelviano de aparición reciente y progresivo, debe realizarse una completa anamnesis enfocada al síntoma predominante y a los factores reproductivos. Se deben investigar la característica cíclica del dolor y su relación con la menstruación; esto puede orientar el diagnóstico hacia la E. La disuria y el dolor al defecar también pueden estar asociados.

En mujeres jóvenes, se deben considerar otros diagnósticos diferenciales. Entre los cuadros de aparición aguda, deben descartarse la enfermedad pelviana inflamatoria, el embarazo precoz ortotópico y ectópico, la torsión del pedículo ovárico y la apendicitis. En cuanto a la presentación crónica o subaguda, deben descartarse entre otros, dismenorrea primaria idiopática, colon irritable, cólicos intestinales y varicocele pelviano.

En el examen físico, puede objetivarse un útero fijo, con nodularidades en el fondo de saco de Douglas o en el fondo de saco anterior y masas anexiales (1).

Entre los métodos complementarios de diagnóstico que el clínico puede utilizar deben mencionarse la ecografía, la resonancia magnética, cistoscopia (para los implantes vesicales), rectosigmoidoscopia (para los implantes intestinales) y el dosaje de Ca 125.

Diagnóstico por imágenes

La ecografía transvaginal puede detectar los quistes ováricos endometriósicos (EDTs). Los hallazgos ecográficos sugestivos son masas quísticas con ecos internos homogéneos de bajo y mediano nivel (Figura 1), pudiendo la misma ser uni o multilocular. Puede haber distintos grados de ecogenicidad en los diferentes lóculos y también pueden observarse niveles de líquido. Debe tenerse en cuenta que la ausencia de estructuras quísticas en el ovario no descarta el diagnóstico de la E pelviana, ya que este método diagnóstico posee un valor limitado para identificar adherencias peritoneales e implantes ováricos superficiales (5). Asimismo, la retroversión uterina, los EDTs y las estructuras intestinales pueden enmascarar los nódulos endometriósicos retroperitoneales (6). Para identificar estas localizaciones de la enfermedad (E profunda), las imágenes por resonancia magnética se utilizan con mayor frecuencia en los últimos años.

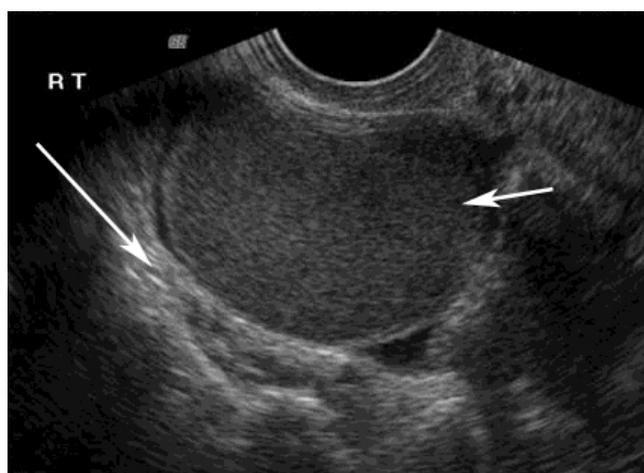


Figura 1: ecografía transvaginal que muestra endometrioma de ovario derecho. La flecha mayor indica la cápsula, mientras que la menor indica el contenido homogéneo característico ("quiste chocolate") (7).

Marcador biológico

El Ca 125 es una glicoproteína secretada por células epiteliales tumorales y su nivel se eleva en una variedad de condiciones benignas y malignas. Se trata de un marcador tumoral importante para el seguimiento de los pacientes con cáncer epitelial de ovario, pero no es un indicador sensible de la E. A pesar que las concentraciones de Ca 125 se incrementan en algunas pacientes con E, el dosaje no se considera útil como método diagnóstico (8). Sin embargo, puede ser utilizado para orientación diagnóstica o para el seguimiento de la enfermedad. La mejor correlación se observa en las mujeres con estadios avanzados de la enfermedad. En estas mujeres, niveles de CA 125 superiores a 100 UI / ml (normal <35 UI / ml) se asocian principalmente con enfermedad intraperitoneal extensa, adherencias o endometrioma roto (7).

Cirugía laparoscópica

La observación de las lesiones a visión directa, ya sea por laparotomía o laparoscopia, es fundamental para el diagnóstico (Figura 2). Cuando el observador es avezado, no sería imprescindible el estudio histopatológico para certificar el diagnóstico de E; esto rige en particular en las lesiones mínimas, donde la obtención de material puede ser dificultosa o insuficiente para la interpretación anatomopatológica. Cuando la histopatología es positiva, además de confirmar el diagnóstico, permite conocer el momento evolutivo de la enfermedad. Según el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists de Inglaterra, la laparoscopia es el único método diagnóstico que puede descartar o confirmar E (9).

Para estudiar la historia natural de la E, se presentan dificultades debido a la necesidad de realizar laparoscopias iterativas. Dos estudios en los cuales se repitió una laparoscopia luego del tratamiento con placebo para

valorar respuesta al tratamiento médico, reportaron luego de 6 a 12 meses que los depósitos endometriales se resolvieron espontáneamente en un tercio de las mujeres, se deterioraron en la mitad y en el resto no se observaron cambios (10).



Figura 2. Izquierda: implante endometriósico en el peritoneo prevesical durante una laparoscopia; derecha: endometrioma de ovario derecho.

Clasificación clínica de endometriosis

En 1973, Arnaldo Acosta (11) propuso una clasificación por puntajes. En 1985, la American Fertility Society publicó su clasificación por estadíos basada en puntuación (12). La agrupación por estadíos clínicos es útil para poder determinar el pronóstico y planear el tratamiento. Esta clasificación actualizada en 1996 (13), asigna puntos de acuerdo a la severidad de la E basándose en el tamaño y profundidad de los implantes y al compromiso adherencial. Se suman los puntos y se les asigna a las pacientes uno de los cuatro estadíos (Figura 3):

- Estadío I enfermedad mínima, 1 a 5 puntos.
- Estadío II enfermedad leve, 6 a 15 puntos.
- Estadío III enfermedad moderada, 16 a 40 puntos.
- Estadío IV enfermedad severa o grave, más de 40 puntos.

La E también puede subdividirse en cuatro grandes categorías de

acuerdo a la localización y al tipo de lesiones: E peritoneal, EDTs, E profunda nodular (retroperitoneal) y la localización uterina o adenomiosis (14).

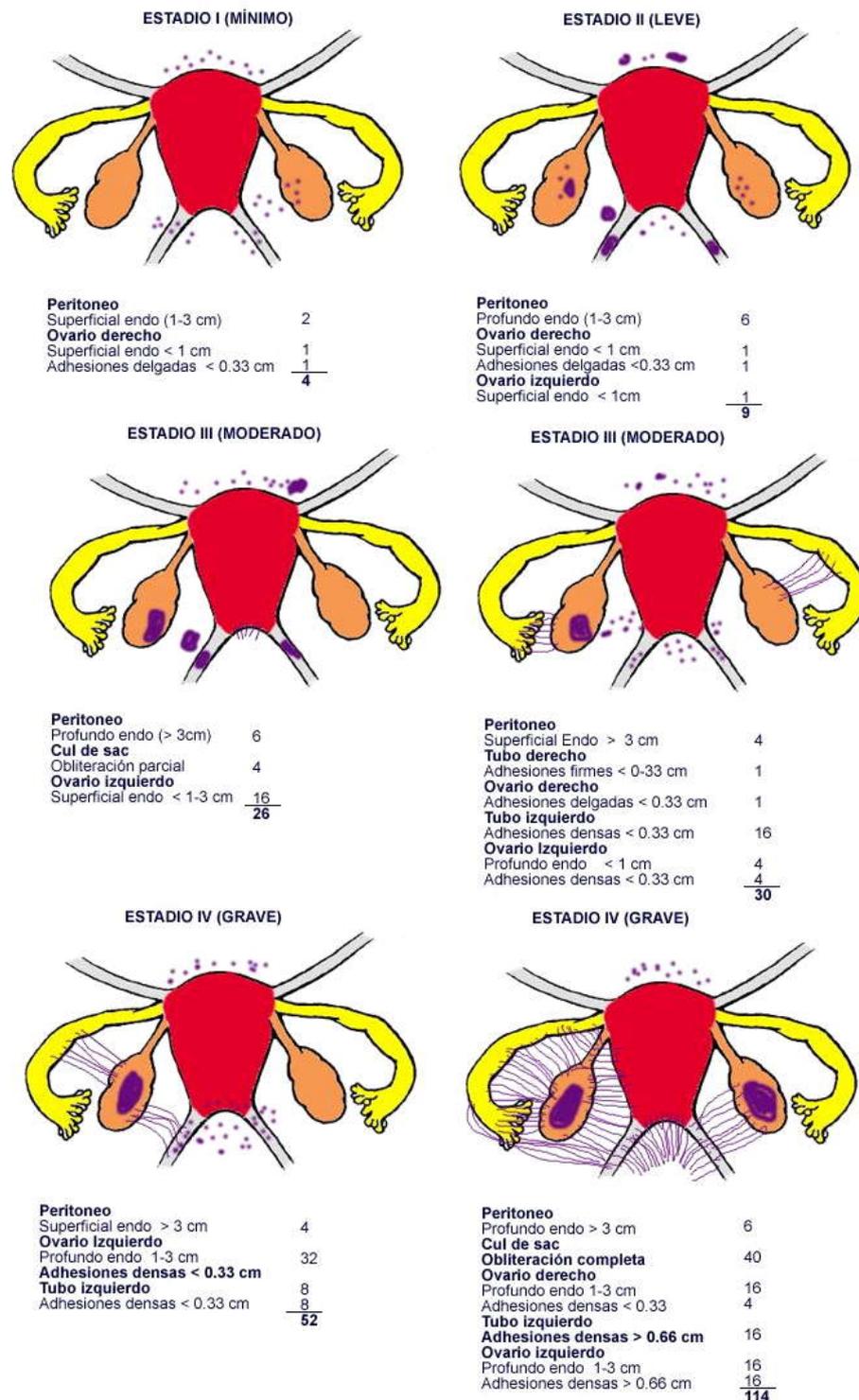


Figura 3. Clasificación clínica de la endometriosis (endo: endometriosis, superficial y profundo se refieren al compromiso del implante) (13).

Las lesiones peritoneales tempranas son implantes muy vascularizados que sangran con las menstruaciones; la inflamación resultante y el sangrado crónico conducen a fibrosis. Es posible observar lesiones rojas, negras o blancas de acuerdo al momento evolutivo en el que se encuentren y por ende a la vascularización y detritus glandulares que las componen. Los EDTs en particular, estarían formados por invaginaciones de la corteza ovárica luego de la acumulación de los detritus de la menstruación por el sangrado de los implantes endometriósicos (ver más adelante). Pueden tener distintos tamaños, son multiloculados y presentarse como "quiste de chocolate" debido a su alto contenido en sangre y detritus. En la E profunda nodular, el tejido ectópico se infiltra en el septum rectovaginal o en estructuras pélvicas fibromusculares como los ligamentos úterosacros y útero-ováricos (14).

Endometriosis ovárica

Los EDTs generalmente se presentan como una masa pelviana que crece desde el tejido endometrial ubicado de manera ectópica en la superficie del ovario. Por lo general contienen líquido espeso color marrón similar al alquitrán (de ahí el nombre de "quiste de chocolate") y se encuentran a menudo densamente adheridos a estructuras circundantes, tales como peritoneo, trompas de Falopio e intestino. Un endometrioma puede asociarse con síntomas de la E (dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia) o identificarse en el momento de la evaluación de una masa pélvica o por infertilidad (7).

La fisiopatología exacta del EDT o quiste ovárico endometriósico permanece desconocida. Hughesdon y Brosens (15-17) postularon que el EDT se desarrolla de una invaginación progresiva del tejido endometrial ubicado en la corteza ovárica, las células provenientes desde la trompa de Falopio se implantarían sobre la superficie del ovario (Figura 4). Al quedar retenida la sangre de los implantes peritoneales, se produce su acúmulo que se invagina

en la corteza ovárica. Otra teoría enunciada por Donnez (18) incluye la invaginación de una metaplasia del tejido celómico que recubre el ovario. Cualquiera sea la teoría cierta, se produce como resultante un pseudoquiste, es decir sin una cápsula verdadera. Este dato es relevante, ya que al realizar la quistectomía la falta de límites netos produce el “arrastre” del tejido ovárico adyacente al EDT. Este último punto es un eje central en el presente trabajo y será desarrollado ulteriormente.

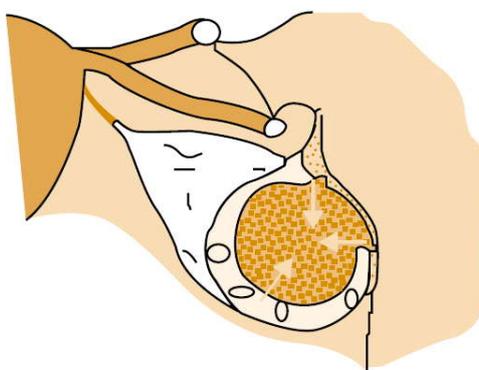


Figura 4. Teoría enunciada por Hughesdon y Brosens, en la cual los implantes de tejido endometrial en la superficie del ovario son cubiertos por adherencias. La invaginación de la corteza ovárica ocurre en un estadio temprano y es un hecho fundamental en la formación del endometrioma (19).

En cuanto a la ubicación de los EDTs, éstos se sitúan habitualmente en la cara póstero-externa del ovario con adherencias a la foseta ovárica. El clivaje del ovario de dicha foseta (lisis de la fosa ovárica) suele producir la apertura del quiste, con el consiguiente derrame de su contenido a cavidad peritoneal (18).

Tratamiento

Se describen dos tipos de tratamientos: médico (destinado a generar la atrofia del tejido ectópico) y quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico incluye la remoción de lesiones visibles de E, la extirpación de EDTs y la restauración de la anatomía funcional tubo-ovárica y pelviana en general. En algunos casos, la cirugía incluye el tratamiento de los síntomas mediante la interrupción de vías nerviosas para la conducción del dolor (ablación de los ligamentos uterosacos y neurectomía presacra) (3).

De acuerdo al consenso sobre E de la Sociedad Argentina de Endometriosis (SAE) en 2003 (20), se recomienda:

- En los estadios I-II de la enfermedad una vez diagnosticada, realizar en todos los casos el tratamiento quirúrgico según corresponda por las lesiones halladas. No existe evidencia bibliográfica que avale la utilidad del tratamiento médico de supresión ovárica en estos estadios de la enfermedad.
- En los estadios III-IV la cirugía debe ser realizada en todos los casos con la finalidad de tratar las lesiones existentes y restaurar la anatomía alterada en los mismos. El tratamiento médico de supresión ovárica posterior no está avalado por la evidencia bibliográfica actual. Se considera que este tratamiento podría ser necesario en las lesiones activas según las consideraciones vistas en los estadios I-II, en la resección incompleta por deficiencias técnicas durante la cirugía, o en aquellas pacientes con dolor asociado a la infertilidad y sin deseo inmediato de búsqueda de embarazo.

En cuanto al tratamiento de los EDTs en particular, aún continúa bajo debate el correcto manejo de estos casos (21, 22). Actualmente se acepta que el tratamiento médico por sí solo, es inadecuado independientemente del

producto prescripto (23), y ello puede llevar a una simple reducción del volumen más que a una desaparición de los quistes (24, 25). Se ha comprobado que el fallo en el tratamiento médico, es debido a la persistencia de tejido endometriósico (24). En el consenso de la SAE anteriormente mencionado, se arribó a la conclusión de que el tratamiento quirúrgico es de elección en EDTs mayores de 2-3 cm sugiriendo realizar la extirpación de la cápsula con extremo cuidado en la coagulación posterior. No se recomienda en este consenso el tratamiento médico de supresión ovárica en el pre ni en el post-operatorio. Éste solo podría ser necesario, cuando la resección de la cápsula por diferentes motivos es incompleta (20).

Otro de los aspectos bajo estudio, es la afectación de la reserva ovárica (RO) producida por el EDT y por la extirpación del mismo.

RESERVA OVÁRICA

El concepto de Reserva Ovarica (RO) se utiliza para describir la calidad y cantidad de la población de ovocitos y su relación con el resultado reproductivo. La base fisiológica de la disminución de este parámetro en la mujer, es la pérdida progresiva y constante del capital de folículos ováricos y por ende de ovocitos, por medio del mecanismo de atresia y apoptosis (26, 27).

El comienzo de la ovogénesis en el ovario fetal se produce entre las semanas 11 y 12 del embarazo, las ovogonias presentes en esta estructura inician la primera división meiótica que, en esta etapa se detiene en profase (ovocito primario). Desde entonces y hasta la pubertad los ovocitos permanecen en este estadio. Posteriormente, en cada ciclo sexual un grupo de ovocitos primarios es “reclutado” y comienza a madurar, lo que además de diversos cambios estructurales (formación de zona pelúcida, aparición de gránulos corticales, etc) incluye la reanudación de la meiosis hasta el estadio de metafase II. No todos los ovocitos reclutados completan la maduración; de hecho en general sólo uno lo hace. Este ovocito seleccionado se detiene en esta etapa de la meiosis que sólo será completada en caso que ocurra fertilización (26).

A las 20 semanas de gestación, el ovario del feto femenino contiene el mayor número de folículos, estimados en 7 millones. La mayor depleción ocurre desde este momento y hasta el nacimiento probablemente por migración hacia la cavidad abdominal. Al nacimiento restan 1 a 2 millones y luego, por un proceso constante de atresia y apoptosis, el número disminuye de acuerdo a la edad. En la menarca quedan 400.000 y continúan evolucionando a atresia a un ritmo de 30 por día, restando aproximadamente 25.000 a los 37 años (28) (Figura 5).

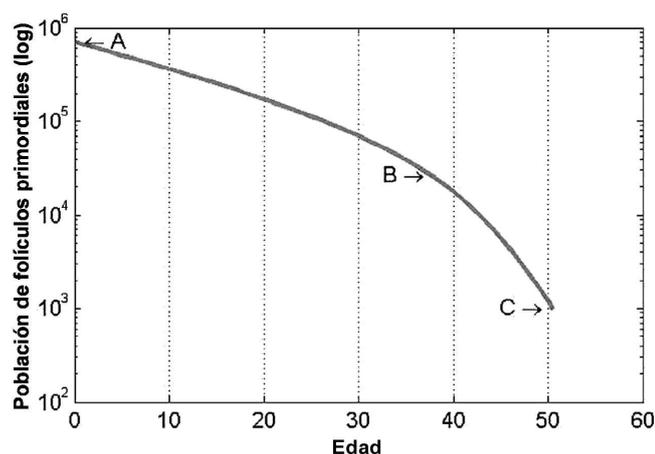


Figura 5. La solución de Faddy y Gosden: ecuación diferencial para la población de folículos primordiales (ordenadas) desde el nacimiento hasta la menopausia (edad, abscisas). La población de folículos primordiales al nacimiento es cercana a los 700.000 (A) y en la menopausia a 1.000 a los 50.4 años (C), con una declinación acelerada a partir de los 25.000 folículos primordiales remanentes (B) Modificado de Wallace y cols.(29).

Al aumentar la edad de la mujer, el menor número de folículos ováricos disponibles hace que la producción de inhibina sea menor, lo que lleva a una secreción más elevada de FSH por la adenohipófisis, niveles de estradiol mayores en la fase folicular precoz y un acortamiento de la fase folicular. Se produce un aumento prematuro de progesterona durante el ciclo, con un pico de LH y ovulación precoz con una menor calidad del cuerpo lúteo, y el consecuente acortamiento de la segunda fase del ciclo menstrual.

Para conocer el verdadero resultado reproductivo de la población en general, se ha tomado como ejemplo a los Hutteritas, grupo religioso en el que no se permite la planificación familiar (28). Se encontró una tasa de infertilidad de 11% en las mujeres menores de 34 años, de 33% para el grupo entre 34-40 años y de 87% para las de 41 a 45 años. El efecto de la edad en la fertilidad, también se evaluó en un estudio de 2.193 pacientes nulíparas con infertilidad por factor masculino exclusivamente, sometidas a inseminación intrauterina. Se concluyó que la tasa de infertilidad ascendió de un 6% en mujeres por debajo de los 25 años a un 43% en mujeres entre 36 y 40 años (27). En la población de mujeres tratadas con reproducción asistida, también se ha encontrado que la edad es un predictor de tasas de embarazo (3, 30 y 31).

A pesar de la evidente relación inversa entre edad y RO, este

parámetro usado en forma aislada tiene un valor limitado en la predicción del éxito reproductivo (32 y 33). Además, previo a la aparición de alteraciones menstruales, como uno de los síntomas más precoces de disminución de la RO, la mujer atraviesa un período de subfertilidad y luego de infertilidad. Debido a que el momento de instalación de la disminución de la RO es altamente variable, se considera necesario evaluar este parámetro de la manera más certera posible.

Disminución de la reserva ovárica

Hace tiempo, se evidenció en autopsias que el número de folículos ováricos disminuían rápidamente con la edad de la mujer (34). Sin embargo, y como hemos mencionado, entre mujeres de la misma edad cronológica la RO cuantitativa puede variar de manera relevante. Es por ello que el propósito de los estudios para determinar la RO es la identificación de mujeres con una alteración en este parámetro independientemente de su edad para determinar su potencial reproductivo (35).

La atresia folicular tiene un ritmo adaptativo condicionado por factores genéticos, inmunológicos, ambientales, tóxicos y traumáticos. Si bien los eventos ováricos signan la declinación reproductiva, otros eslabones participan de este proceso: alteraciones genéticas ovocitarias que incorporan la variable de la calidad (tanto o más importante que la cantidad que determina la atresia), modificación en la secreción de gonadotropinas y alteraciones endometriales que dificultan la implantación (32).

En 2003, Nikolau y Templeton (26), elaboraron una hipótesis sobre la pérdida precoz de RO, a la que proponen asignarle la categoría de entidad clínica. Esta hipótesis propone que la subfertilidad de la mujer comienza aproximadamente 13 años antes de la menopausia, cuando los ovarios tienen un número aproximado de 25.000 folículos, como mencionamos anteriormente.

Es en este momento cuando se disocian las funciones del ovario: se acelera la atresia, disminuye la calidad ovocitaria y se mantiene la secreción hormonal, la ovulación y los ciclos menstruales son regulares (27, 36). Desde ese momento la mujer tendrá una ventana de 4 años para asegurar un embarazo. Así, para una mujer de 51 años este proceso se inicia a los 38 años, mientras que para otra que tenga su menopausia a los 45 años (el 10% de la población general) comenzará a los 32 años de manera silenciosa e indetectable. Nikolau y Templeton proponen estrategias para la detección precoz de esta condición de envejecimiento ovárico prematuro, para aconsejar el embarazo en la ventana de 4 años (26). Establecen como perfil del grupo de riesgo: historia familiar de menopausia temprana, exposición a quimioterapia o radioterapia, antecedentes de cirugía pelviana ovárica, enfermedad inflamatoria pélvica, patología tubaria, E y hábito de fumar.

Todo lo anterior da relevancia a la determinación de la condición reproductiva del ovario a través de la RO.

MÉTODOS PARA EVALUACIÓN DE RESERVA OVÁRICA

Test endócrino estáticos

FSH

La hormona folículo estimulante (FSH) es uno de los parámetros más utilizados en la práctica clínica para predecir resultados en tratamientos de asistencia a la reproducción y para evaluar las mujeres climatéricas en cuanto a su funcionalidad ovárica (37). Lee y Lenton (27) demostraron que mujeres con elevación de esta hormona al 3º día del ciclo tenían una RO disminuida. El marcador más precoz del inicio de la disminución de la RO ha sido históricamente el incremento de FSH en la fase folicular temprana, debido a la dismi-

nución del retrocontrol negativo de inhibina B como consecuencia de la disminución de los folículos preantrales y antrales pequeños. Esta elevación de FSH interactuando con activina acelera el reclutamiento folicular y actuaría como mecanismo compensatorio para lograr el desarrollo de un folículo dominante en un pool disminuido de folículos primordiales (38).

La elevación de FSH ocurre con ciclos regulares y comienza hasta 6 ó más años antes de la menopausia. Niveles elevados de FSH a cualquier edad se correlacionan con menos cantidad de ovocitos. La FSH debe ser medida entre el 3º al 5º día del ciclo menstrual (39, 40) y niveles superiores a 15 mUI/ml indicarían compromiso de la RO con respuesta pobre a la estimulación ovárica y bajas tasas de embarazo (41) (42).

El principal problema de la cuantificación de la FSH con el fin de evaluar la RO reside en la dificultad de imponer un valor de corte, de su fluctuación ciclo a ciclo y de su variabilidad de acuerdo a los diferentes laboratorios. Una vez que la FSH comienza a fluctuar, suele existir una disminución de la RO (43).

En la actualidad se ha demostrado que niveles elevados de FSH no reflejan el envejecimiento de los ovocitos ni modificaciones en la calidad embrionaria, si no la menor producción de los primeros (40). Mujeres eumenorreicas con valores elevados de FSH en el 3º día ciclo, tendrán menos chances de alcanzar un embarazo a término. Sin embargo sigue existiendo una chance baja de éxito inclusive con valores cercanos a 20 mUI/ml.

ESTRADIOL (E2)

Los niveles aumentados de E2 en la fase folicular temprana también predicen disminución de la RO y pueden ocurrir con niveles normales de FSH. Los niveles de E2 superiores a 50 pg/ml, marcan un compromiso de la

RO que se traduce en bajas tasas de embarazo. Debe consignarse que la medición simultánea de FSH y E2 es más certera en predecir dificultad reproductiva que el dosaje de ambos por separado. Por otro lado, las mujeres que tienen valores basales elevados de E2, raramente muestran en simultáneo niveles elevados de FSH (presumiblemente por el impacto de la retroalimentación negativa sobre FSH) (44). Se concluye que la utilidad del E2 para predecir RO es mayor en mujeres de edad reproductiva avanzada, sobre todo si se lo combina con los valores basales de FSH (45).

INHIBINA B

Es una glicoproteína producida por células granulosas del folículo, que ejerce acciones de retrocontrol negativo sobre la secreción de FSH. El dosaje sérico de inhibina B, es considerado como un reflejo directo de la RO, debido a que ésta es secretada principalmente por los folículos preantrales (46), mientras que la inhibina A es producida principalmente durante la fase folicular tardía por los folículos maduros y por el cuerpo lúteo (47).

Los niveles bajos de Inhibina B (<45 pg/ml) en fase folicular temprana, se asocian a RO disminuída y menores tasas de embarazo (48, 49) y suelen preceder al incremento de los niveles de FSH (40).

En un estudio de Haadsma, se analizaron los resultados entre los tests para evaluar RO de acuerdo a los días del ciclo en el cual fueron realizados (50). Se encontraron dos diferencias significativas: los niveles de inhibina B en el día 2 fueron significativamente inferiores que los valores en los días 3 y 4. Los niveles de esta hormona se incrementan en la fase folicular precoz hasta arribar a un pico en dicho nivel entre el 5º y 6º día del ciclo (51). Esta variabilidad resulta en una dificultad para la práctica clínica.

HORMONA ANTIMÜLLERIANA (HAM)

La hormona antimülleriana (HAM) es una proteína dimérica también conocida como sustancia inhibidora mülleriana, es uno de los miembros de la superfamilia del factor de transformación y crecimiento β (TGF β) (52-54). Fue descrita por Alfred Jost en 1947 (55); en el período embrionario, la HAM reprime el crecimiento de los conductos müllerianos y es producida por las células de Sertoli inmaduras del testículo fetal, desde las 8 semanas de gestación hasta la pubertad, su clásica acción es producir la regresión de los conductos de Müller durante el desarrollo del feto masculino (56). El ovario también produce la HAM en bajos niveles; es sintetizada por las células granulosas pero sólo luego del nacimiento o al final de la vida intrauterina. Esta hormona participa en la regulación de la foliculogénesis y la esteroidogénesis inhibiendo el reclutamiento inicial de folículos por inhibición de la FSH (57). En la mujer, los mayores niveles de HAM son alcanzados luego de la pubertad, siendo su producción a partir de los folículos preantrales y antrales tempranos, la cual finaliza cuando un folículo es seleccionado (58).

La HAM inhibe la aromatasa en las células granulosas del folículo, disminuyendo de esta manera la transformación de los andrógenos sintetizados en las células Tecaes a estrógenos. Modifica además la actividad de los genes que codifican para la síntesis de receptores de LH lo cual incrementa la síntesis de andrógenos. Además, en el tejido ovárico postnatal, inhibe el reclutamiento inicial de folículos, a partir del momento en que la HAM inhibe los efectos estimulantes de la FSH en el crecimiento de los folículos pequeños y preantrales (59-62).

En contraste con la inhibina B y el E2, la HAM es producida, de manera independiente de la FSH (3, 30), en el amplio rango de folículos que van desde primarios a los pequeños estadios antrales de la foliculogénesis

(26, 31 y 63). Es por ello que, en el 3º día del ciclo, los niveles periféricos de HAM han mostrado mayor sensibilidad como predictores de RO (27), una relación más fuerte con el número de folículos antrales tempranos (32), y gran reproductividad ciclo a ciclo (33) comparada con inhibina B, E2, y niveles de FSH. Además, los niveles serológicos de HAM son muy útiles como predictores de respuesta ovárica a la hiperestimulación controlada (38, 64, 65).

Estudios previos en diferentes especies como ratas (31), ovejas (39) y humanos (26) han mostrado que las células de la granulosa de folículos atrésicos, tienen disminuida su capacidad de secreción de la HAM. Además, en las mujeres que ovulan regularmente, el contenido de HAM en folículos estudiados de manera individual está relacionado con el número de folículos antrales precoces en el día 3 y su respuesta a la hiperestimulación (40). Estos datos indican que las mujeres que poseen un mayor número de folículos antrales pueden inclusive mostrar niveles mayores de HAM; lo cual sugiere implícitamente que los niveles periféricos de HAM no solamente reflejan el conteo de folículos antrales sino también la producción de esta hormona por folículo. Los resultados actuales avalan la hipótesis de que existe una relación directa entre la aptitud de las células granulosas para producir HAM y la calidad funcional ovocitaria como reflejo de su facultad de volverse un embrión con potencial implantatorio. Esta relación implica un número de mecanismos celulares. Primero, es posible que el metabolismo de la célula de la granulosa y la competencia embriogénica del ovocito se interrelacionen. De hecho algunos estudios previos han mostrado que el grado de apoptosis de las células de la granulosa afecta negativamente la competencia evolutiva del oocito (52, 53). En concordancia con esto, los folículos atrésicos humanos y animales no expresan HAM (26, 31 y 39).

Recientes reportes clínicos han demostrado que los niveles de HAM

en el período folicular temprano, están fuertemente asociados con el estado de los folículos ováricos (66) y con el número de ovocitos recolectados luego de la estimulación ovárica para ciclos de reproducción asistida de alta complejidad (49).

Hazout y cols., (62) analizaron los factores predictivos de RO en 109 mujeres menores de 42 años, bajo inducción de ovulación para FIV. Los valores promedio de HAM en el 3° día del ciclo en mujeres que lograron embarazo, fue de 2,4 ng/ml en comparación con 1,1 ng/ml en las pacientes que no arribaron a embarazo. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a FSH, E2 ó inhibina B. Se arribó a la conclusión que la HAM de manera independiente, es el mejor indicador para predecir probabilidad de embarazo y por lo tanto mejor valor pronóstico para respuesta a las técnicas de reproducción asistida.

En tanto, Silberstein y Blazar (67) arribaron a la conclusión que el nivel de HAM se correlaciona de manera significativa con un mayor número de embriones de 6 células y mejor niveles de embriomorfología, mientras que los niveles basales de FSH no se correlacionan con estas variables. Los niveles de HAM por encima de 2,7 ng/ml predicen mejora en la calidad ovocitaria, lo que se ve reflejado en una mayor tasa de implantación y una tendencia a una mejor tasa de embarazos clínicos.

Al considerar otras características de este marcador, se evidencian las cualidades que hacen que la HAM sea un marcador relevante de RO en la práctica clínica, entre ellas la posibilidad de su dosaje durante cualquier etapa del ciclo menstrual, ya que sus niveles no se modifican; a su vez, es posible dosarla sin cambios en diversas situaciones: embarazo, tratamiento hormonal (anticonceptivos orales entre otros), inclusive en pacientes con supresión ovárica por síndrome de ovario poliquístico; en estos casos, tampoco se han

visto alterados los niveles de este marcador, a pesar de que se evidencia una disminución relevante del volumen ovárico producido por el tratamiento hormonal prolongado (68). Estos datos se ven respaldados por estudios actuales de grupos con importante experiencia en este marcador en particular (69, 70).

Como hemos mencionado anteriormente, los cambios en los niveles serológicos de FSH, inhibina B y E2 ocurren relativamente de manera tardía en el proceso de envejecimiento reproductivo (71). Además, el conteo de folículos antrales por ecografía, predice el aspecto cuantitativo y no cualitativo de la RO. Es por ello que un marcador serológico que refleja el número de folículos que hicieron la transición del pool de primordiales al pool de folículos en crecimiento y sin encontrarse bajo el control de las gonadotropinas, es un beneficio para el médico tratante y para la paciente.

Test endócrinos dinámicos para determinar Reserva Ovárica

Estimulación con clomifeno

Consiste en medir FSH sérica el 3º y el 10º día del ciclo, luego de la administración de 100 mg/día de citrato de clomifeno desde el 5º día hasta el 9º del ciclo. Se considera anormal el test si los niveles de FSH tras la estimulación son superiores a 10 mUI/ml, o si la suma de los valores basales y tras la estimulación son superiores a 25 mUI/ml.

Un test anormal es predictivo de RO disminuída en ciclos naturales y en inducción de la ovulación (72), aunque pierde valor predictivo en mujeres mayores de 40 años en términos de respuesta a la superovulación y a las tasas de embarazo en reproducción asistida. Su utilidad actual en la práctica clínica está en discusión en numerosas publicaciones y centros especializados.

Estimulación con gonadotrofinas

La medición de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotrofinas es uno de los tests utilizados para evaluar RO (73). La baja respuesta a la inducción de ovulación con gonadotrofinas parece ser un signo temprano de RO alterada ya que precede a la elevación perimenopáusica de FSH (74). Estas mujeres “pobre respondedoras”, tienen menor tasa de embarazos y más altas tasas de abortos en programas de reproducción asistida (75). Este test es también predictivo de riesgo de menopausia más temprana en pacientes poco respondedoras (76). Se lo considera engorroso para la evaluación de la RO en la práctica clínica, siendo solamente utilizado en determinados protocolos de investigación.

Tests ecográficos

La evaluación ecográfica de ambos ovarios realizada entre el día 5º al 7º del ciclo, representa un método de buen valor predictivo y fácil implementación (29, 77). Los parámetros a evaluar son: medición del volumen ovárico, conteo de folículos antrales (CFA), diámetro folicular máximo y medición del área de superficie folicular. Los ovarios adultos miden 3 a 5 cm por 1,5 a 3 cm por 0,5 a 1,5 cm y pesan entre 5 a 8 grs. Durante la ecografía transvaginal, los ovarios son medidos en tres planos y el volumen ovárico se calcula empleando la fórmula siguiente: $V = D1 \times D2 \times D3 \times 0,5$ (D: diámetro; V: volumen). Hay evidencias que el volumen ovárico adulto disminuye con la edad y esto tiene que ver con la disminución progresiva del pool folicular. El volumen ovárico promedio en la mujer premenopáusica es de 4,9 ml, mientras que en la postmenopáusica es de 2,2 ml (78). Mujeres con un volumen ovárico menor de 3 ml, poseen escasa respuesta a inducción de ovulación, lo cual indicaría una RO disminuida (79).

Deben contarse los folículos antrales entre los 2 a 10 mm. Kline y

Kinney (80) definen como “bajo número” cuando encuentran menos de 10 folículos antrales y concluyen que el conteo de 10 folículos antrales corresponde a un promedio de edad de 39 años cuando el riesgo de infertilidad es >20%.

En un ensayo sobre evaluación ecográfica, se reportó que el valor predictivo de RO incluyendo todos los factores (FSH, E2, Inhibina B y parámetros ecográficos) es del 79% en mujeres > 35 años, en comparación con el valor predictivo de la edad aisladamente que es del 60% (50). Se comprobó a su vez que el conteo de pequeños folículos antrales se correlaciona significativamente con los parámetros serológicos de determinación de RO. Los autores reportaron que el número de los folículos antrales pequeños (2–6 mm) disminuye con la edad, mientras que el número de los folículos mayores (7–10 mm) permanece relativamente constante. Se concluyó, que sólo el número de los folículos antrales pequeños representa de manera más fehaciente la RO, los folículos antrales mayores sólo se correlacionan con el volumen ovárico (figura 6).

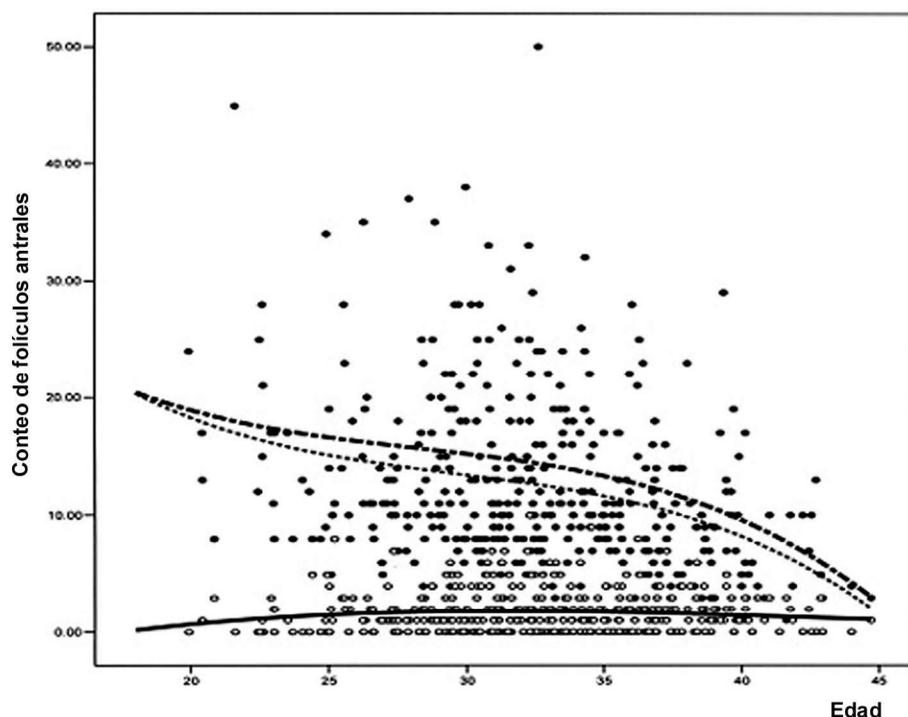


Figura 6. Relación del conteo total de folículos antrales (ordenadas) y edad (abscisas). ● número de folículos antrales pequeños (2–6 mm); ○ mayores (7–10 mm) de las pacientes ($n = 399$). -----: Relación del conteo total de folículo antrales (2–10 mm) y edad.: Relación del número de pequeños folículos (2–6 mm) y edad(50).

El conteo de folículos antrales pequeños, es especialmente útil para fines investigativos, o cuando se utiliza un valor de corte en la práctica clínica, por ejemplo cuando un valor específico determina el comienzo de un tratamiento. Se destaca lo complejo de su utilización en la práctica clínica diaria y las dificultades para su realización ante patología ovárica coexistente (quistomas benignos, EDTs, etc).

BIOPSIA OVÁRICA

Se sabe que la distribución folicular en la corteza ovárica es muy heterogénea, lo que implica que la biopsia ovárica no sea representativa del pool de folículos, siendo además, un procedimiento invasivo. Se considera que la biopsia ovárica no agrega información adicional a los test de RO descritos (81).

En conclusión, en numerosos estudios se ha comprobado que la HAM se relaciona de manera directa con la edad y con el conteo de folículos antrales (52; 53; 57), esta hormona es especialmente secretada por los folículos antrales más pequeños, lo cual representa la RO funcional (82).

Se ha demostrado fehacientemente que los predictores más ciertos de RO son la medición de los parámetros ecográficos (sobre todo conteo de folículos antrales pequeños) más los niveles de HAM, la que está altamente relacionada con el número de folículos antrales y el número de ovocitos capturados para FIV (59). Sin embargo la HAM posee grandes ventajas con respecto a la ecografía: invariabilidad durante el ciclo y bajo tratamiento hormonal, no posee factores distractores (en la ecografía los EDTs pueden ser una dificultad) y es de gran utilidad en la práctica clínica por la facilidad de obtención.

EFFECTOS DE LA ENDOMETRIOSIS (E) SOBRE LA RESERVA OVÁRICA

Un tema en estudio actualmente es la afectación de la RO en pacientes con E. Ciertas publicaciones sugieren una disminución de la RO producida por la E ovárica, como en un estudio de casos controles en el cual se demostró la disminución de la RO asociada solamente a estadíos III y IV de E, concluyendo que a mayor estadío, mayor es la pérdida de RO independientemente de la edad (31, 63).

Un límite relevante en la mayoría de los trabajos, es que la E ovárica es unilateral en la casi totalidad de los casos estudiados (72 a 81%).

El ovario contralateral indemne, puede compensar adecuadamente la función reducida de la gonada afectada (31). En los últimos años, se ha considerado que el monitoreo de la respuesta a inducción de ovulación en pacientes con enfermedad unilateral, podría ser una herramienta útil para dilucidar este punto. Comparar el desarrollo folicular en el ovario afectado y usan-

do la gónada contralateral como control, sería un método simple para establecer la influencia del EDT y/o del tratamiento quirúrgico en la RO.

Aunque hay indicadores del daño quirúrgico, no puede excluirse la posibilidad de que el mismo pueda preceder al menos en parte, a la cirugía. Al respecto, se ha reportado que los implantes endometriales en la superficie ovárica, disminuyen los sitios de ovulación. La causa de esto último podría deberse a la reacción inflamatoria típica asociada a la enfermedad, y/o a la presencia de un quiste en expansión que podría dañar mecánicamente el tejido ovárico, alterando además su vascularización.

Tratamiento de los endometriomas y reserva ovárica

En la actualidad se acepta que la vía de abordaje laparoscópica es el estándar de oro para el tratamiento de los EDTs. Comparada con la cirugía tradicional por laparotomía, la laparoscopia operatoria se asocia con un período de internación más breve, con una recuperación postoperatoria más rápida, con el consiguiente retorno laboral más precoz y menores costos a los sistemas de salud, además de sus ventajas quirúrgicas (83-85).

La técnica quirúrgica de la escisión laparoscópica de los quistes de ovario en general, difiere de la cirugía tradicional por laparotomía. En laparoscopia, la mayoría de los cirujanos realizan la técnica denominada streapping (desnudamiento). Luego de la escisión de la pared del quiste, se practica hemostasia con coagulación bipolar o láser de CO₂. En la técnica para la quistectomía laparotómica, se realiza la extirpación de una cuña de tejido ovárico, cuyo tamaño está relacionado con el del quiste en cuestión (86-88).

En cuanto a la E en particular, actualmente no existen dudas que la quistectomía laparoscópica continúa siendo la primera elección en el trata-

miento conservador de los EDTs (89). Los focos sangrantes pueden ser evidenciados más puntualmente por la vía laparoscópica que por laparotomía; de esta manera es factible la hemostasia con coagulación bipolar de manera selectiva, evitando una mayor afectación folicular. En la técnica laparoscópica, el tejido ovárico residual no es suturado y los bordes cierran por segunda intención. En laparotomía, luego de la escisión de la pared del quiste, se realiza la meticulosa reconstrucción de la corteza ovárica con puntos invaginantes, utilizando técnicas microquirúrgicas (irrigación del lecho, correcta hemostasia y manipulación cuidadosa).

En cuanto a las técnicas laparoscópicas para tratar EDTs, aún debe esclarecerse cuál es la más segura para el futuro reproductivo de las pacientes (90, 91). Habitualmente se utilizan dos técnicas:

a) Quistectomía con ablación de la cápsula del EDT por laparoscopia (streapping): se realiza la punción y apertura del EDT, se identifica su cápsula y se la remueve de la corteza ovárica realizando maniobras de tracción y contra-tracción con pinzas de prehensión (30); luego suele ser necesaria la hemostasia del lecho (con pinzas de coagulación bipolar). Al respecto, existen variantes recientemente publicadas utilizando sustancias vasoconstrictoras que evitan la coagulación excesiva (92) (Figura 7).



Figura 7. La utilización de vasopresina previo a la técnica de streapping para la quistectomía, produce menor sangrado. Esto puede disminuir la necesidad de realizar hemostasia con coagulación bipolar (92).

b) Técnica de fenestración: se realiza la apertura de la pared del ovario, aspirando el contenido del EDT, tras lo cual se realiza coagulación de la cápsula remanente (30).

Una revisión de la base de datos Cochrane, concluyó que la técnica de streapping tuvo mejores resultados en cuanto a control del dolor, recurrencia y embarazo espontáneo subsecuente en mujeres subfértiles previamente (93). Se ha cuestionado la técnica de *streapping* porque estaría asociada con la remoción de tejido ovárico a lo largo de la pared del quiste, causando una disminución en el número folicular. Sin embargo, no se han publicado aún estudios que demuestren en los especímenes histológicos extirpados una gran cantidad de folículos. Las técnicas descritas pueden producir un daño en el tejido ovárico normal. El streapping, podría removerlo, mientras que la fenestración y coagulación posterior de la cápsula podría producir daño térmico en la corteza ovárica remanente. Teniendo en cuenta esto, Donnez y cols. presentaron recientemente una combinación entre ambas técnicas, realizando streapping y coagulando con laser el 10 a 20% restante del EDT en cercanías del hilio ovárico, disminuyendo el daño térmico (94).

En quistes ováricos no-endometriósicos y en EDTs, se ha comprobado que el streapping puede ser considerado como una técnica segura. Según estudios incluyendo laparotomías (95), aparentemente el tejido ovárico adyacente a la pseudocápsula del EDT difiere morfológicamente del tejido ovárico normal; es decir que no muestra el patrón folicular observado en ovarios normales (Figura 8) (96).

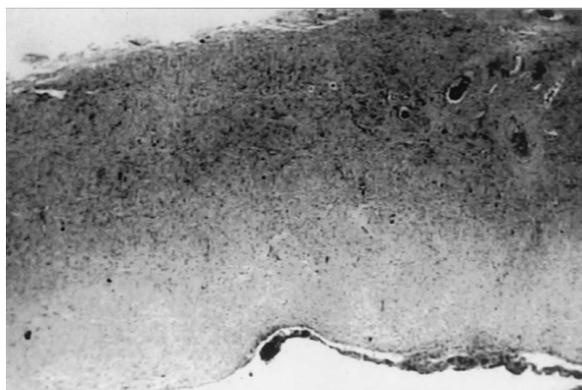


Figura 8. Especimen de la pseudocápsula de un EDT. En el borde inferior, se objetiva tejido endometrial y estroma, en el superior tejido ovárico con escasos folículos primordiales. Hematoxilina y eosina; 40 x (96).

Otro punto bajo estudio es la electrocoagulación del parénquima ovárico remanente luego de la escisión de la pared del quiste. Esto podría causar futuras alteraciones en el tejido ovárico. Sin embargo, cuando se utilizan técnicas apropiadas, los pequeños vasos pueden ser identificados y coagulados con las pinzas de coagulación bipolar que pueden limitar el daño térmico a menos de 0,2 mm (97).

Por otro lado, Canis y col. concluyeron que la sola remoción de una fina capa de tejido ovárico en el momento del streapping por laparoscopia de EDTs puede no representar un sobretratamiento, siendo posible que el tejido removido esté alterado previamente y que no sea funcionante (98). Por lo tanto, el streapping sería posiblemente una técnica segura para el futuro reproductivo de las pacientes intervenidas.

Teniendo en cuenta que hasta la fecha la mayoría de los estudios publicados son retrospectivos y observacionales, sólo pueden hacerse hipótesis acerca de la disminución de la RO en E ovárica. Ello indica que los resultados son altamente dependientes de la elección de las pacientes estudiadas y de los controles (91, 99). Por su importancia clínica, es necesario clarificar definitivamente la afectación de la RO por E, ya sea preoperatoria (afectación por el EDT per se) y/o postoperatoria (por la cirugía). Como se ha mencionado, los tests de RO son particularmente útiles para guiar a mujeres de mayor edad y a su médico para elegir la técnica adecuada de reproducción asistida a emplear, para detectar subfertilidad en mujeres jóvenes y para explicarles a las pacientes que por diferentes circunstancias demoran su maternidad, las posibilidades que tienen y la necesidad de acelerar su “momento reproductivo” (31).

HIPÓTESIS

La reserva ovárica se encuentra reducida en pacientes con endometriosis ovárica y dicha disminución se acrecienta después de la quistectomía laparoscópica, siendo el tamaño del endometrioma un factor agravante de esta modificación.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Evaluar la seguridad de la técnica de streapping para la quistectomía ablativa por endometriosis con respecto a reserva ovárica.

Objetivos Específicos:

1. Identificar, mediante el empleo de tests endócrinos estáticos (cuantificación de niveles plasmáticos de hormona folículo estimulante, estradiol, inhibina B y hormona antimülleriana), cuál de estas hormonas es más útil como marcador de reserva ovárica.
2. Determinar valores de marcadores de reserva ovárica en pacientes controles y pacientes con endometriosis ovárica.
3. Analizar cómo se modifica la reserva ovárica después de la quistectomía laparoscópica utilizando la técnica de streapping.
4. Correlacionar, antes y después del tratamiento quirúrgico, el tamaño del endometrioma con la reserva ovárica.
5. Estudiar posibles correlaciones entre edad de las pacientes y la reserva ovárica.
6. Establecer líneas de corte entre tamaño del endometrioma y la reserva ovárica.
7. Secundariamente, establecer índice de embarazo según estado de reserva ovárica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Fueron obtenidas de dos Instituciones:

- Il Cátedra de Ginecología del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Rodríguez Peña 285.
- Instituto Modelo Privado de Ginecología y Obstetricia (IMGO). Córdoba, Argentina. Arturo M. Bas 57.

Grupos de estudio:

1. Grupo control: mujeres que consultaron por motivos ajenos a los reproductivos, en las que se estudió la RO teniendo en cuenta los criterios de exclusión válidos para el grupo problema.
2. Grupo Problema: pacientes con diagnóstico de E ovárica. El mismo se sospechó por los estudios ecográficos preoperatorios, se llegó a un alto grado de certeza durante la laparoscopia y se confirmó con el estudio histológico tras la quistectomía.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 40 años.
- EDT ovárico diagnosticado por ecografía o durante la cirugía.
- Quistectomía laparoscópica con el método de streapping.

Criterios de exclusión:

- Mayores de 40 años.
- Alteraciones hipofisarias.
- Desórdenes hormonales asociados con la función ovárica.
- Ooforectomía.
- Medicación hormonal.
- Embarazo en el momento de la ecografía.
- Lactancia.
- Cirugías previas por E.
- Cirugías ováricas previas por causa ajena a E.

Los datos obtenidos en estas pacientes fueron: nombre, edad, estado civil, menarca, motivo de consulta, paridad previa al estudio, características de los ciclos menstruales, antecedentes de infertilidad y tratamientos instituidos, antecedentes quirúrgicos, síntomas climatéricos, hábitos tóxicos y dosajes anteriores de FSH-E2, tamaño ecográfico del EDT por vía transvaginal. En casos de dos o más quistes existentes, se sumaron los diámetros mayores para evaluar la RO de acuerdo a la superficie ovárica afectada.

Las cirugías fueron efectuadas, en todos los casos, por el mismo equipo quirúrgico. Toda paciente ingresada en el estudio ha brindado su consentimiento por escrito (ver Anexo). Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (ver Anexo).

Medición de reserva ovárica: se utilizaron los tests estáticos de determinación hormonal de RO de acuerdo a lo consignado en el marco teórico.

- FSH: fue estudiada con el kit específico utilizando el método ELFA (enzimo-inmuno ensayo con lectura de fluorescencia) (VIDAS FSH®, bioMerieux Mercy Etoile, Francia). Análisis realizado en el Laboratorio de IMGO.
- E2: fue estudiada con el kit específico utilizando el método ELFA (enzimo-inmuno ensayo con lectura de fluorescencia) (VIDAS Estradiol II®, bioMerieux Mercy Etoile, Francia). Análisis realizado en el Laboratorio de IMGO.
- Inhibina B: se cuantificó según protocolo del equipo de reactivos Active Inhibina B ELISA DSL-10-84100i® (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, EE.UU). La determinación se realizó en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de niños de la Santísima Trinidad. Córdoba.
- HAM: se cuantificó según protocolo del equipo de reactivos Hormona Antimülleriana DSL-10-14400® (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, EE.UU). El estudio se realizó en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de niños de la Santísima Trinidad. Córdoba.

En las pacientes evaluadas en la fase folicular precoz (3^o-5^o día del ciclo menstrual) se estudió FSH, E2, Inhibina B y HAM, tanto en el pre como en el post quirúrgico (dentro de los 60 días del postoperatorio). Cuando se las estudió fuera de ese período, solo se investigó la HAM por su inalterabilidad durante el ciclo menstrual. En la Tabla 1 se expresan los valores normales de

los marcadores de RO, junto con los valores de corte para mal pronóstico reproductivo.

Tabla 1: Valores basales normales promedio y valores de corte para mal pronóstico reproductivo (porcentaje de embarazos logrados).

Parámetro	Valor normal promedio	Mal pronóstico
E ₂ ¹	193 pg/ml	>50
FSH ²	6,7 mUI/ml	>15
HAM ³	0,67 ng/ml	<0,25
Inhibina B ³	48-214 pg/ml	<45

1 Bancsi L.F, 2002 (100). 2 Abdalla H. 2004 (101). 3Maheshwari A 2006 (102).

Técnica quirúrgica: se utilizó en todos los casos idéntica técnica e instrumental quirúrgico, a saber:

- Incisión a nivel umbilical en piel, insuflación con aguja de Verres (Figura 9), hasta alcanzar una presión intraperitoneal de hasta 18 mmHg para el ingreso y luego de 12 mmHg durante toda la cirugía.

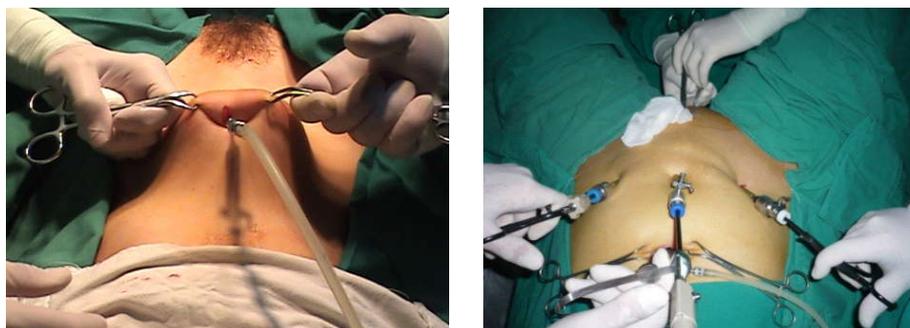


Figura 9. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por endometrioma: Inicio de la intervención con insuflación con aguja de Verres a nivel umbilical y ubicación de los trocares

- Ingreso a cavidad abdominal con el laparoscopio por el puerto central de 10 mm. Se colocan por puertos auxiliares las pinzas de prehensión, tijeras y pinza de coagulación bipolar, todas ellas de 5 mm. Semiología laparoscópica y ubicación del EDT; estadificación de la enfermedad (Figura 10).



Figura 10. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: semiología intraoperatoria en una paciente con endometriomas bilaterales.

- Apertura de la pared del EDT con coagulación monopolar a 100 W de potencia o con tijera de 5 mm (Figura 11). En ocasiones, se realiza en primera instancia una punción y aspiración con aguja en el quiste para facilitar su toma con pinzas de prehensión (Figura 12).

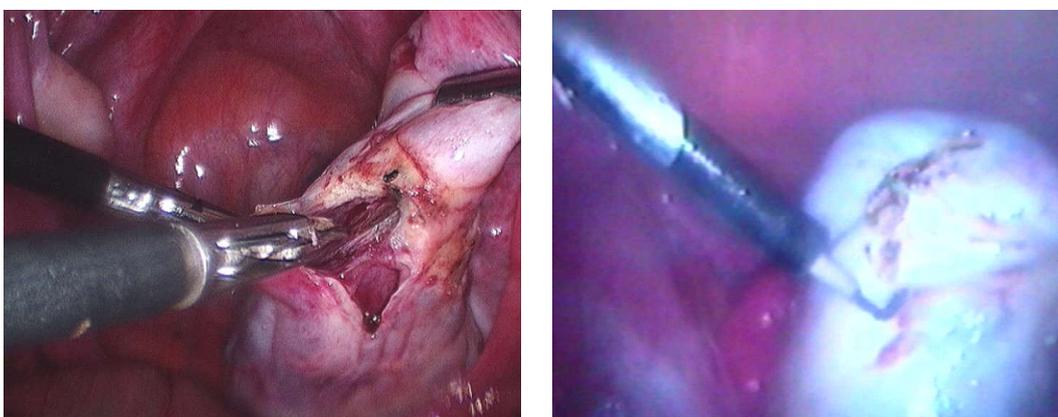


Figura 11. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: apertura de la pared del EDT a tijera o con coagulación monopolar durante una quistectomía laparoscópica por endometrioma.

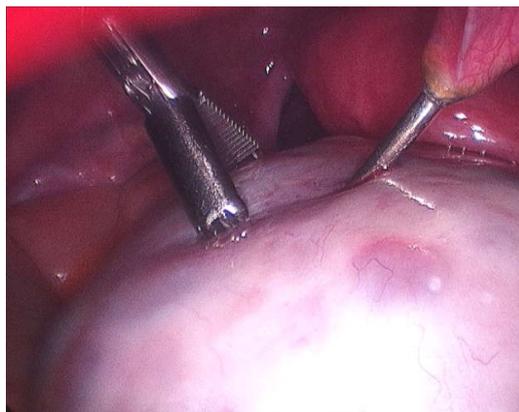


Figura 12. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: punción de endometrioma durante la intervención, paso previo a la extracción del quiste propiamente dicha.

- Ubicación de la pseudocápsula, se realiza el streapping realizando maniobras de contrapresión con pinzas de prehensión, como se describió anteriormente (Figura 13).

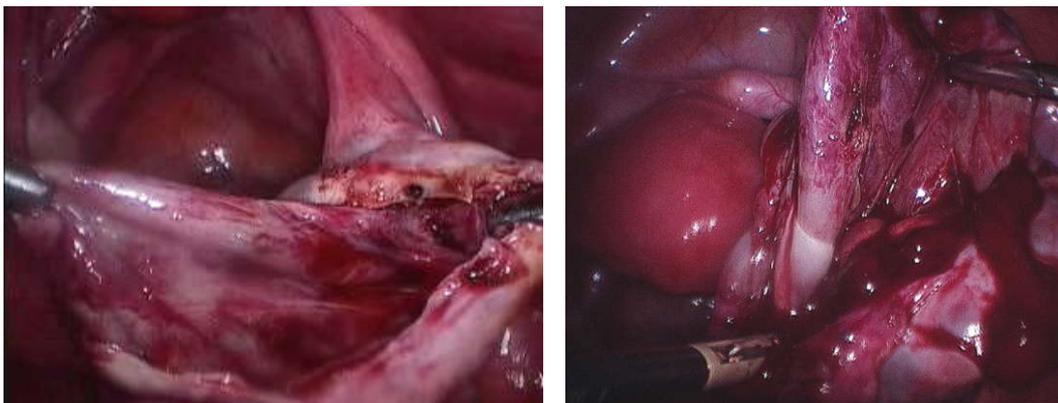


Figura 13. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: maniobra de prehensión y contra-prehensión (streapping), durante la intervención.

- Control de hemostasia y coagulación con pinza bipolar a 40 W del lecho sangrante (habitualmente cercano al hilio ovárico) (Figura 14).



Figura 14. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: utilización de la coagulación selectiva con pinza bipolar a baja intensidad en el lecho sangrante, luego de la extracción del quiste.

- Lavados peritoneales, extracción de la pieza de cavidad (Figura 15) y drenaje aspirativo. Cierre por segunda intención del ovario.



Figura 15. Cirugía laparoscópica para la realización de quistectomía por un endometrioma: extracción de la pieza quirúrgica de cavidad abdominal por puerto central accesorio.

Medición del endometrioma: se realizó medición preoperatoria del EDT con ecografía transvaginal, utilizando un equipo General Electric de última generación por 2 operadores de experiencia en el diagnóstico de este tipo de afecciones. La última ecografía de diagnóstico del tamaño, fue realizada dentro de los 60 días previos a la intervención quirúrgica.

Análisis estadístico de los resultados:

Se realizaron tablas de resumen de información Anova para probar diferencias entre las medias de las variables FSH, E2, HAM e Inhibina B y se utilizó Prueba t apareada para diferencias entre pre y posquirúrgicas. Además para asociar el tamaño de los quistes y la edad con respecto a las 4 variables tomadas se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson. Se consideró significativo el valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

De 40 casos reclutados, y tras la eliminación de 16 por criterios de selección, se obtuvieron 24 casos problema; mientras que se reclutaron 11 casos controles. En la totalidad de los casos problema se logró evaluar la HAM en el pre y postquirúrgico, mientras que inhibina B, FSH y E2 fueron evaluadas en 9 casos en el preoperatorio y en 22 en el postoperatorio.

EDAD

Las pacientes incluidas en el estudio, presentaron en los casos problema un promedio de edad de $29,7 \pm 4,2$ años (r: 21-38). Mientras que en el grupo control, el promedio fue de $30,84 \pm 3,81$ años (r: 25-37). La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

MOTIVO DE CONSULTA-SÍNTOMAS

En cuanto al motivo de consulta y síntomas que presentaron las pacientes problema, se halló un 45,83% de dolor pelviano como primer motivo de consulta; 33,3% se presentaron asintomáticas a la consulta (diagnóstico por ecografía de control); 16,6% consultó por dismenorrea como primer motivo de consulta. Sólo 3 casos (12,5%) consultaron secundariamente por infertilidad (Tabla 2).

En cuanto al estadio en que se presentó la patología al momento de la cirugía, 20 casos se encontraban en estadio II (83,3%) y los restantes 4 casos (16,6%) en estadio III. Teniendo en cuenta la relación estadio-sintomatología, las pacientes en estadio III consultaron todas por dolor pelviano crónico. Mientras que 8 pacientes en estadio II estaban asintomáticas, siendo evidenciada la patología por diagnóstico ecográfico.

ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD-FERTILIDAD POSTOPERATORIA.

De los 20 casos registrados en estadio II, 3 presentaron infertilidad en el postoperatorio de 2 años (15 % de los estadios II), 15 no tuvieron deseos reproductivos (75%) y los 2 restantes (10%) tenían deseos reproductivos de menos de 1 año de duración al cierre de reclutamiento del estudio.

De los cuatro casos en estadio III (16,66% del total), 1 caso logró embarazo, 1 no tenía deseos gestacionales y los 2 restantes no lograron embarazo (uno de ellos tenía deseos reproductivos al cierre del reclutamiento).

Tabla 2. Distribución de los casos problema según edad, motivo de consulta y/o clínica al momento de la consulta y evolución reproductiva postoperatoria.

Paciente	Edad	Motivo de consulta/síntomas	Evolución post operatoria	Estadio	Gestas	Paras	Embarazo postcirugía
1	37	dolor pelviano- infertilidad	Infertilidad	III	0	0	No
2	35	Dismenorrea	no deseos reproductivos	II	2	2	No
3	26	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	0	0	No
4	31	dolor pelviano- infertilidad	Infertilidad	II	0	0	No
5	29	dolor pelviano, dismenorrea	Infertilidad	II	0	0	No
6	35	dolor pelviano	deseos reproductivos	III	0	0	No
7	30	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	0	0	No
8	27	hipermenorrea, dolor pelviano	no deseos reproductivos	II	0	0	No
9	29	asintomática diagnóstico ecográfico	Infertilidad	II	0	0	No
10	35	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	0	0	No
11	23	dolor pelviano	no deseos reproductivos	II	1	1	No
12	28	Dismenorrea	no deseos reproductivos	II	2	2	No
13	32	dolor pelviano, dismenorrea, infertilidad	Embarazo	III	0	0	Si
14	26	dolor pelviano	no deseos reproductivos	II	0	0	No
15	38	dolor pelviano	no deseos reproductivos	II	0	0	No
16	31	dolor pelviano	no deseos reproductivos	II	1	1	Si
17	26	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	0	0	No
18	29	Dismenorrea	Embarazo	II	2	2	Si
19	25	dolor pelviano, dismenorrea	no deseos reproductivos	II	0	0	No
20	31	asintomática diagnóstico ecográfico	Embarazo	II	1	1	Si
21	33	Dismenorrea	no deseos reproductivos	III	1	1	No
22	24	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	2	2	No
23	32	asintomática diagnóstico ecográfico	no deseos reproductivos	II	1	1	No
24	21	dolor pelviano, dismenorrea	no deseos reproductivos	II	0	0	No

Como infertilidad se consideró a la búsqueda de embarazo por más de 12 meses; se tomó como deseos reproductivos, a casos de búsqueda de embarazo por menos de 12 meses.

En la tabla 3 se presentan los motivos de consultas de las pacientes incluidas en el grupo control. Los 11 casos no presentaron antecedentes que podrían alterar la RO.

Tabla 3. Distribución de los casos controles según edad y motivo de consulta.

Pacientes	Edad	Motivo de consulta
1	32	Nódulo de mama
2	28	Dolor pelviano
3	29	Control ginecológico
4	33	Control ginecológico
5	37	Control ginecológico
6	29	Control ginecológico
7	25	Control ginecológico
8	28	Dispareunia
9	28	Control ginecológico
10	36	Control ginecológico
11	34	HPV

ENDOMETRIOMAS

El 61,5% de los EDTs se ubicaron en el ovario derecho, el 15,4% en el izquierdo y el 23,1% fueron bilaterales. El tamaño medio de los mismos medidos por ecografía transvaginal fue de $57,9 \pm 24$ mm, con una mediana de 57 mm y un rango de 20 a 137 mm.

ESTUDIO DE RESERVA OVÁRICA

1) *Evaluación de los marcadores de RO en el pre y postoperatorio comparados con los controles.*

Los resultados de la evaluación de reserva ovárica en pacientes controles y problemas antes y después de la cirugía, se ilustran en la Tabla 4. Como puede apreciarse, los valores de FSH fueron significativamente superiores en el post-quirúrgico vs los controles, mientras que los niveles plasmáticos de HAM fueron significativamente inferiores.

Tabla 4. Evaluación de los marcadores de reserva ovárica en pacientes con endometrioma en el pre y post quirúrgico.

Variable		n	Min	Max	Valor p
FSH (mUI/ml)					
Pre	7,48 ± 1,15	9	4,00	15,03	0,047
Post	7,95 ± 0,86*	22	2,76	20,64	
Control	5,34 ± 0,48	11	2,37	6,99	
Estradiol (pg/ml)					
Pre	57,44 ± 14,81	9	19	153	0,967
Post	60,34 ± 6,73	22	20	143	
Control	60,75 ± 7,45	11	33	94	
Hormona antimülleriana (ng/ml)					
Pre	2,34 ± 0,16	24	0,16	6,0	0,017
Post	1,35 ± 0,01*	24	0,01	4,2	
Control	3,23 ± 0,40	11	0,40	13,0	
Inhibina B (pg/ml)					
Pre	67,32 ± 8,66	23	7	130	0,968
Post	85,64 ± 9,47	23	11	160	
Control	82,82 ± 12,25	11	30	180	

Niveles plasmáticos de de FSH, estradiol, hormona antimülleriana e inhibina B en pacientes sometidas a quistectomía laparoscópica por endometrioma. Pre: prequirúrgico; Post: postquirúrgico; control: pacientes no intervenidas. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. n: número de casos. * $p < 0,05$ vs control.

2) Relación del tamaño del ENDOMETRIOMA/ RESERVA OVÁRICA.

No se halló una relación directa entre la alteración de RO y el tamaño del EDT intervenido. El promedio de FSH, E2, HAM e inhibina B en el preoperatorio (Tabla 5) no tuvo relación de acuerdo al tamaño y con respecto al grupo control, aunque se evidencia una diferencia marginal en el caso de E2 ($p=0,06$).

Tabla 5. Relación entre el tamaño del endometrioma y la reserva ovárica antes de la cirugía.

Variable		n	Valor p
FSH (mUI/mL)			
< 50 mm	7,66 ± 1,95	6	0,12
> 50 mm	8,34 ± 0,75	16	
Control	5,34 ± 15,09	11	
Estradiol (pg/mL)			
< 50 mm	68,02 ± 15,09	6	0,30
> 50 mm	49,86 ± 4,79	16	
Control	60,78 ± 7,45	11	
Hormona antimülleriana (ng/mL)			
< 50 mm	1,39 ± 0,51	7	0,06
> 50 mm	1,30 ± 0,21	17	
Control	3,23 ± 1,06	11	
Inhibina B (pg/mL)			
< 50 mm	85,07 ± 18,94	6	0,96
> 50 mm	86,42 ± 10,14	16	
Control	82,82 ± 15,25	11	

Niveles plasmáticos de de FSH, estradiol, hormona antimülleriana e inhibina B en pacientes sometidas a quistectomía laparoscópica por endometrioma. Pre: prequirúrgico; Post: postquirúrgico; control: pacientes no intervenidas. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. n: número de casos. * $p < 0,05$ vs control.

No se hallaron diferencias significativas en FSH, E2, HAM e inhibina B en el postoperatorio teniendo en cuenta el tamaño del EDT; aunque se encontró una diferencia marginal en el caso de HAM ($p=0,06$) (Tabla 6).

Tabla 6. Relación entre el tamaño del endometrioma y la reserva ovárica luego de la cirugía

Variable		n	Valor p
FSH (mUI/mL)			
< 50 mm	8,26 ± 2,90	2,00	0,09
> 50 mm	6,11 ± 0,51	7	
Control	5,34 ± 0,48	11	
Estradiol (pg/mL)			
< 50 mm	39,13 ± 10,90	2	0,06
> 50 mm	89,49 ± 23,76	7	
Control	60,78 ± 7,45	11	
Hormona antimülleriana (ng/mL)			
< 50 mm	1,97 ± 0,60	7	0,45
> 50 mm	2,73 ± 0,45	17	
Control	3,23 ± 1,06	11,00	
Inhibina B (pg/mL)			
< 50 mm	63,35 ± 13,17	2	0,58
> 50 mm	72,02 ± 12,09	7	
Control	82,82 ± 15,25	11	

Niveles plasmáticos de de FSH, estradiol, hormona antimülleriana e inhibina B en pacientes sometidas a quistectomía laparoscópica por endometrioma. Pre: prequirúrgico; Post: postquirúrgico; control: pacientes no intervenidas. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. n: número de casos. * $p < 0,05$ vs control.

A partir de los resultados anteriores se puede evidenciar que, aunque en algunos casos se observan diferencias entre los tamaños y el control, esas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

3) Comparación de los niveles promedio de los marcadores entre el pre y el postquirúrgico.

En la tabla 7 y las figuras 16 a 19 se ilustran las variaciones de los marcadores de RO antes y después de la cirugía.

Tabla 7. Marcadores de reserva ovárica antes y después de la cirugía.

Variable	n	Prequirúrgico	Postquirúrgico	Valor p
FSH	9	7,48 ± 1,15	7,95 ± 0,86	0,130
Estradiol	9	57,44 ± 14,81	60,34 ± 6,73	0,735
Hormona antimülleriana	24	2,34 ± 0,35	1,35 ± 0,23	0,008
Inhibina B	9	67,32 ± 8,66	85,64 ± 9,47	0,134

Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. Valor de p : prueba t apareada. n : número de casos.

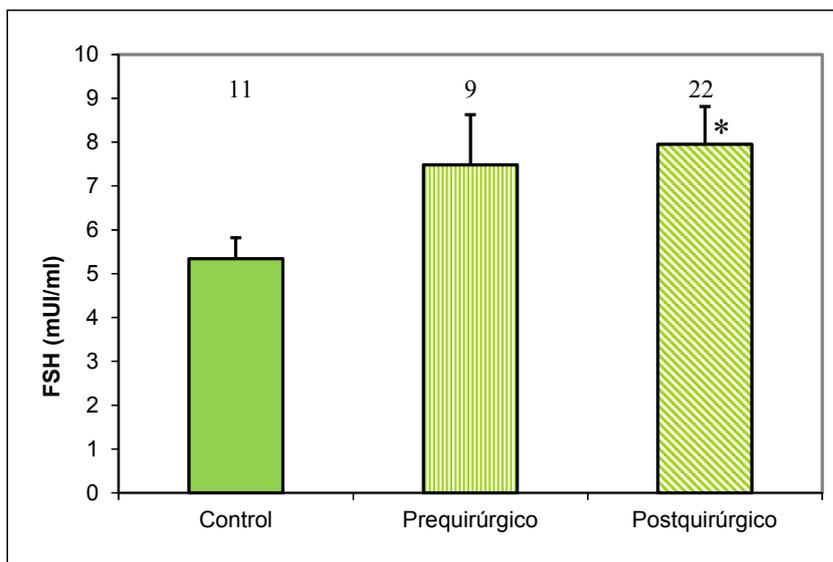


Figura 16. Niveles plasmáticos de hormona foliculo estimulante (FSH) en pacientes con EDT ovárico antes (pre quirúrgico) y después (post quirúrgico) de la quistectomía laparoscópica y versus el grupo control. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. El número de casos se consigna en la parte superior de cada columna. * $p < 0,05$ vs control.

Tomando FSH como parámetro de evaluación de RO, se detectó un incremento significativo en el postoperatoio vs control.

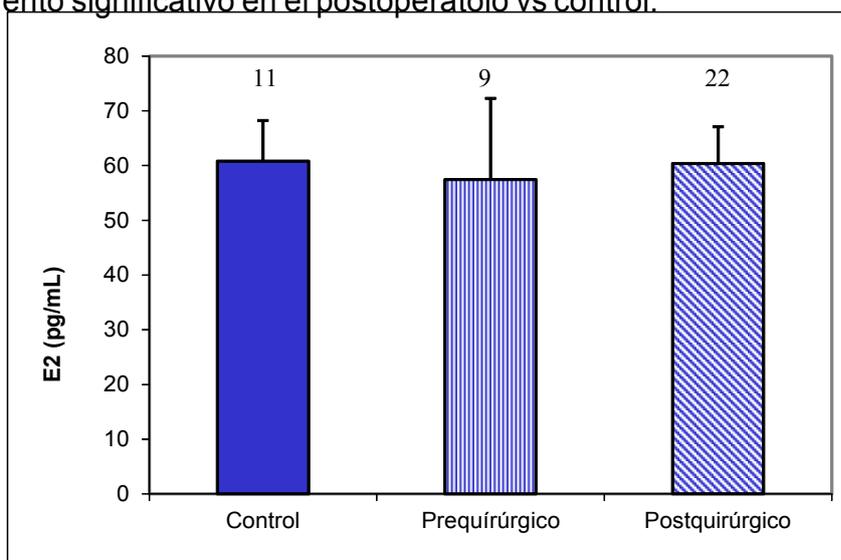


Figura 17. Niveles plasmáticos de estradiol (E2) en pacientes con EDT ovárico antes (pre quirúrgico) y después (post quirúrgico) de la quistectomía laparoscópica y versus el grupo control. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. El número de casos se consigna en la parte superior de cada columna.

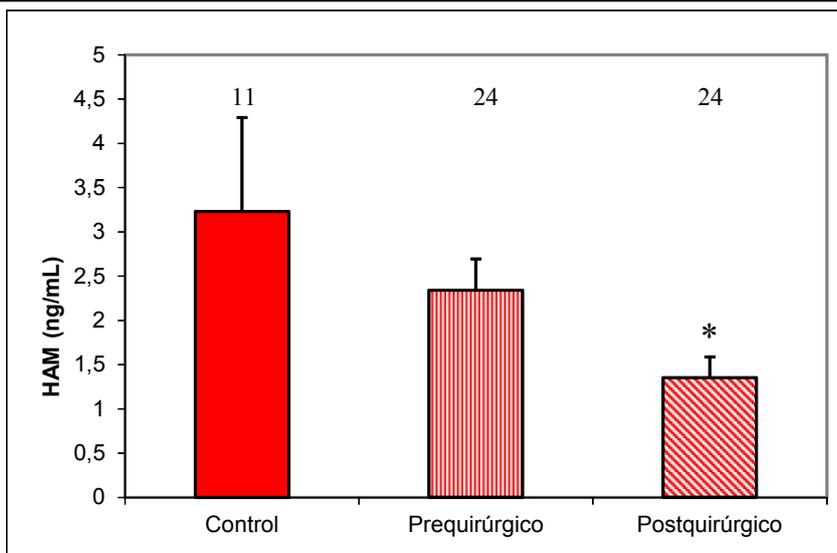


Figura 18. Niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (HAM) en pacientes con EDT ovárico antes (pre quirúrgico) y después (post quirúrgico) de la quistectomía laparoscópica y versus el grupo control. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. El número de casos se consigna en la parte superior de cada columna. * $p < 0,05$ vs prequirúrgico y control.

Tomando HAM como parámetro de evaluación de RO, se objetivó un decremento significativo en el promedio en los niveles de esta hormona después de la cirugía ($p < 0,008$).

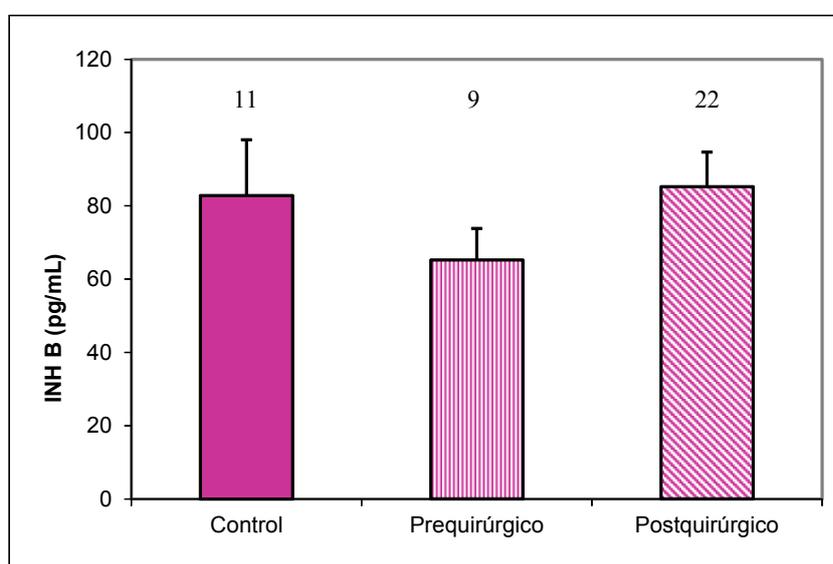


Figura 19. Niveles plasmáticos de hormona inhibina B en pacientes con EDT ovárico antes (pre quirúrgico) y después (post quirúrgico) de la quistectomía laparoscópica y versus el grupo control. Los valores se expresan como $TM \pm EEM$. El número de casos se consigna en la parte superior de cada columna.

Tomando inhibina B como parámetro de evaluación de RO, se objetivó una tendencia, aunque no significativa, a incrementarse los valores de inhibina B después de la cirugía.

4) Variación de los marcadores en cada caso problema.

Se puede observar en las Figuras 20 a 23 la modificación de los niveles plasmáticos caso por caso, teniendo en cuenta los niveles de cada parámetro para evaluar la RO en el pre y postquirúrgico.

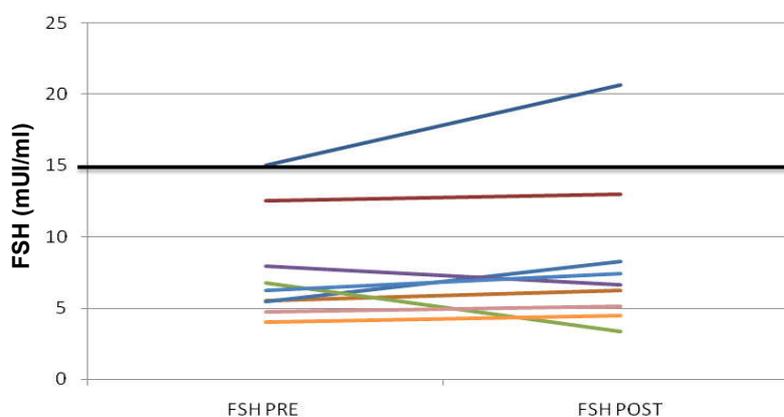


Figura 20. Niveles plasmáticos de hormona foliculo estimulante (FSH) en pacientes con EDT ovárico en el pre quirúrgico (pre) y post quirúrgico (post) de la quistectomía laparoscópica; los valores se expresan en mUI/mL. n:9. Se ilustra el valor de corte para mal pronóstico reproductivo (> 15).

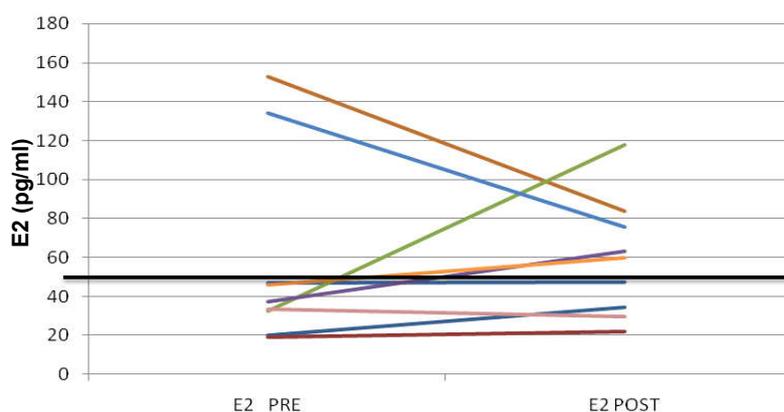


Figura 21. Niveles plasmáticos de estradiol (E2) en pacientes con EDT ovárico en el pre quirúrgico (pre) y post quirúrgico (post) de la quistectomía laparoscópica; los valores se expresan en pg/mL. n: 9. Se ilustra el valor de corte para mal pronóstico reproductivo (< 50).

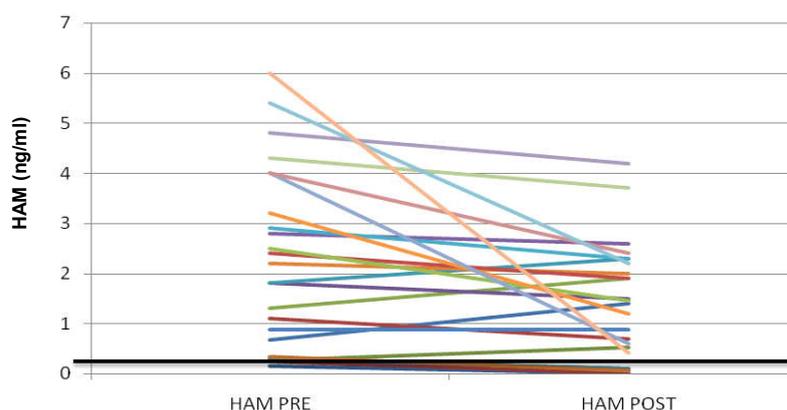


Figura 22. Niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (HAM) en pacientes con EDT ovárico en el pre quirúrgico (pre) y post quirúrgico (post) de la ooforectomía laparoscópica; los valores se expresan en ng/ml. n= 24. Se ilustra el valor de corte para mal pronóstico reproductivo (< 0,25).

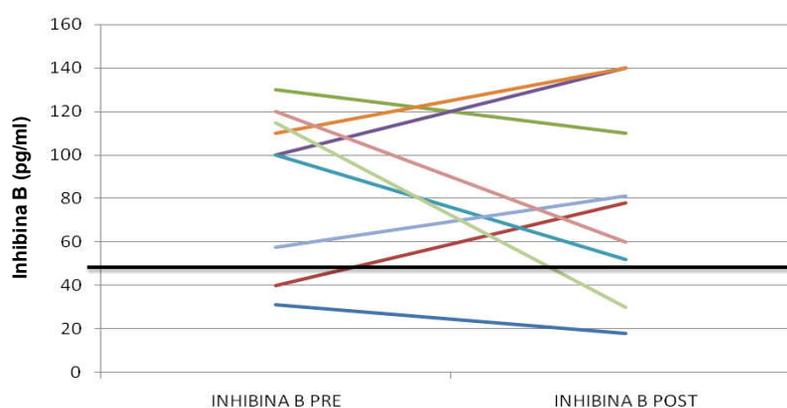


Figura 23. Niveles plasmáticos de inhibina B en pacientes con EDT ovárico en el pre quirúrgico (pre) y post quirúrgico (post) de ooforectomía laparoscópica; los valores se expresan en pg/mL. Se ilustra el valor de corte para mal pronóstico reproductivo (< 45).

5) Porcentaje de casos con aumento o disminución de los marcadores de RO.

Analizando en particular, se observa que la diferencia entre el análisis realizado en el prequirúrgico y el posquirúrgico para cada paciente puede variar. De este modo, en el 81% de las pacientes el valor de FSH aumenta (disminución de RO), mientras que en el 18% disminuye; en cuanto a HAM, en el 83,3% de los casos se detectó una disminución de sus niveles y en un 16,6% un incremento.

6) *Relación del tamaño del EDT con la edad.*

La edad promedio para las mujeres con quistes < a 50 mm fue de $27,14 \pm 5,64$ años , mientras que el promedio para aquellas con quistes mayores a 50 mm fue de $30,76 \pm 3,58$ años. Estas diferencias no resultaron significativas ($t= 1,9$; $p=0,071$).

7) *Evaluación de los marcadores de RO.*

La covariable es una variable secundaria que puede afectar la relación entre la variable dependiente y otras variables independientes de interés primario. Para individualizar variables que sólo pueden confundir resultados se utiliza el procedimiento de regresión múltiple, para individualizar cuales de estas no ayudan al modelo, se utilizó el stepwise analysis. En este procedimiento para conocer la RO, se utilizaron los valores postoperatorios de FSH, E2, HAM e inhibina B y por último la edad de las pacientes; estas variables se compararon entre el grupo problema y el grupo control. Se obtuvo como resultado que la edad, FSH y el E2 no fueron capaces de predecir RO. Sin embargo, el modelo de regresión múltiple arrojó que la HAM es útil para predecir RO con una probabilidad de 0,0075, seguida por inhibina B con una probabilidad de 0,031.

DISCUSIÓN

El presente estudio incluyó mujeres en edad reproductiva, con un máximo de 38 años en el grupo problema y de 37 en el control, con un promedio en ambos grupos cercano a los 30 años. El hecho de que no hubiera diferencias significativas en la edad de ambos grupos, es fundamental para descartar posibles diferencias en la reserva ovárica debidas a este parámetro.

En un trabajo actual de Chang y cols. (103) y con un diseño similar a éste, se incluyeron pacientes hasta los 45 años, lo cual podría influenciar los resultados por una disminución fisiológica de la RO en el grupo problema.

Clínica-motivo de consulta

El dolor es el síntoma más común asociado con la E. Entre el 60 % y el 80% de las pacientes sintomáticas presentan dolor pelviano y / o dismenorrea (104). En el presente estudio se tomó en cuenta el dolor pelviano crónico y la dismenorrea por separado (teniendo en cuenta que esta última es un tipo de dolor pelviano crónico); hallándose un resultado en cuanto a sintomatología similar a lo antedicho: 45,83% de las pacientes consultaron por dolor pelviano crónico individualmente, mientras que el 16,6% consultó por dismenorrea como primer motivo de consulta, entre ambos el 62,43% de los casos.

Sin embargo deben también tomarse en cuenta otras causas de dolor diferente de la E. En un estudio de casos y controles, se encontró que el 73% de las mujeres con E abdomino-pélvica presentaba dolor, dismenorrea o menorragia, pero el 20% de los controles sin E también informó de estos síntomas (105). Esta superposición de los síntomas a menudo resulta en la demora diagnóstica de varios años (106). Por otro lado, gran número de mujeres con E son completamente asintomáticas (el 33,3% de los casos problema del presente estudio). Asimismo, la totalidad de las mujeres que se encontraba en el estadio III, presentaban síntomas al momento del estudio: dolor pelviano

crónico. El dolor pélvico de la E puede ser atribuido a un sangrado activo, a la producción de mediadores de la inflamación y al dolor y la disfunción neurológica relacionados con los implantes. En ocasiones, la etapa de la E no se correlaciona con la presencia o severidad de los síntomas. Esta paradoja puede explicarse por la hipótesis de que los síntomas están más relacionados con una reacción local inflamatoria peritoneal que el volumen de los implantes (107).

Parámetros de medición de RO

En cuanto a los parámetros de medición de la RO, se evaluaron en este estudio los considerados clásicos como FSH y E2, junto con los considerados nuevos parámetros serológicos: inhibina B y HAM. En el inicio de la investigación, se comenzó a realizar además la ecografía transvaginal para conteo de folículos antrales (CFA), volumen ovárico y tamaño del folículo mayor. Sin embargo y debido a la presencia del EDT en el preoperatorio que imposibilitaba una correcta visualización del ovario afectado, la comparación entre el pre y postoperatorio presentó importantes dificultades; por lo antedicho este método de medición fue descartado durante el estudio. Se considera relevante tener en cuenta este último punto, generalmente no mencionado en la bibliografía al respecto.

Según la tendencia actual, la HAM es el parámetro que brinda el diagnóstico más certero de RO junto con la ecografía transvaginal para el CFA. Además, la medición de HAM presenta una ventaja importante en la práctica clínica: invariabilidad de sus niveles durante el ciclo menstrual. Esta última condición se ha publicado, cuando se arribó a la conclusión que los niveles de HAM se mantienen estables debido a que su expresión no está regulada directamente por las gonadotrofinas (108).

Como claro ejemplo de esto último, en ciertas alteraciones como

hipogonadismos hipogonadotróficos, la FSH se encuentra disminuída o nula, con HAM normal; otro caso similar es el embarazo y los tratamientos hormonales (108, 109). Aprovechando esta propiedad, en el presente trabajo se realizaron un porcentaje de determinaciones “al acecho”, es decir fuera de la fase folicular precoz y en ciertas ocasiones en el mismo momento de la cirugía (ya que en ocasiones el diagnóstico se realizó durante la laparoscopia).

Es por esto último que se obtuvieron 24 determinaciones de HAM en el pre y postoperatorio, mientras que para el resto de los parámetros estudiados (FSH, E2 e inhibina B) se obtuvo una muestra serológica en fase folicular precoz en 9 casos preoperatorios y en 22 postoperatorios. Esto resalta la utilidad de la HAM como un marcador útil en la clínica y de fácil determinación, inclusive bajo tratamiento hormonal y alteraciones menstruales como en casos post-quimioterapia.

Quistectomía y RO

La adopción de una técnica para la quistectomía puede basarse en diferentes criterios: tasas de recurrencia, disminución de síntomas, embarazos posteriores, número de reintervenciones y el impacto económico en el paciente y en el sistema de salud. Sin embargo, el elemento más importante a ser tenido en cuenta debe ser el impacto en la RO. Esto es fundamental en mujeres que han sufrido intervenciones iterativas por EDTs o que se encuentran en el límite de edad de sus posibilidades reproductivas. Esto último se presenta de manera frecuente en los últimos tiempos por un atraso en la búsqueda del primer embarazo.

Como antecedente a este análisis, se puede citar un estudio que evaluó los niveles de HAM luego de la ooforectomía bilateral; estos autores hallaron valores indetectables de esta hormona en el postoperatorio (68). A pesar que impresiona una obviedad que la RO se vea alterada luego de la

ooforectomía, este trabajo sentó un importante precedente, ya que fue el primero en realizar un estudio de RO con HAM en el postquirúrgico de intervenciones ováricas. Un estudio más reciente y con un objetivo similar al presente (103), evaluó los niveles del mismo marcador dentro de los primeros 7 días de postoperatorio por EDT, obteniendo valores francamente inferiores al preoperatorio.

Uno de los temas que resultan conflictivos en la actualidad, es la injerencia de la técnica quirúrgica utilizada en la afectación de la RO. En un estudio ya citado anteriormente de Muzzi (96) y llevado a cabo para valorar si la técnica de streapping era una técnica conservadora de tejido ovárico, se realizó una evaluación histológica de los quistes de ovario extirpados. Hallaron tejido ovárico adyacente en 15 de 42 especímenes (36%). Este tejido ovárico tuvo un grosor de 1 a 2 mm de espesor; no hallaron tejido ovárico en 27 especímenes (64%). Se halló tejido ovárico presente en 14 de 26 EDTs (54%), 1 de 6 dermoides (17%) y en ninguno de los cistoadenomas (7 serosos y 3 mucinosos). Es decir que la técnica de streapping produjo el arrastre de tejido ovárico preponderantemente en EDTs. Otro reporte ha sugerido que una porción de tejido ovárico aparentemente normal puede circundar el tejido endometriósico y la pseudocápsula fibrótica en especímenes removidos con la técnica de streapping (110).

En un estudio caso control prospectivo y randomizado, El-Shawi y cols. (111) compararon el efecto de la quistectomía con la fenestración-coagulación. Un total de 80 mujeres con EDTs de tamaños similares recibieron quistectomía con streapping en un subgrupo del estudio y drenaje y coagulación en el otro. Cabe consignar que ambos procedimientos fueron realizados con láser de CO₂. La tasa de recurrencia a los 12 meses fue similar en ambos grupos (13.8 y 15% respectivamente). En el estudio ecográfico, el grupo de quistectomía mostró un volumen ovárico significativamente menor, y en un se-

gunda visión laparoscópica se halló mayor cantidad de adherencias tubo-ováricas. A su vez durante la estimulación con clomifeno, el grupo de quistectomía mostró menor dominancia folicular y menos folículos maduros; en ciclos de fertilización in vitro la dominancia, respuesta y número de ovocitos capturados fue menor que en las pacientes tratadas con coagulación y drenaje. Como se mencionó en la Introducción, el volumen ovárico como único parámetro de medición ecográfica de RO no es representativo, sino que debe estar acompañado por el CFA, siendo este último el valor más relevante a ser tenido en cuenta. Si se hubiera utilizado HAM y/o CFA, el estudio de RO posiblemente hubiera sido más certero para obtener conclusiones más relevantes.

En otra publicación (95), se informa la corteza ovárica circundando los EDTs en sólo el 19% de los casos, mostrando patrones morfológicos similares a aquellos de la corteza ovárica normal; mientras que la corteza ovárica circundando los teratomas maduros y cistoadenomas aparecía morfológicamente normal en el 92% y 77% de los casos respectivamente. Cabe consignar que estas muestras fueron tomadas de la corteza ovárica sobre el quiste, es decir en tejido que hubiera permanecido en el parénquima ovárico luego de la quistectomía. En el estudio de Muzii (96), solo en 1 de los 14 EDTs que arrastraron tejido ovárico evidenció en el tejido ovárico adyacente algunos folículos primordiales; en la gran mayoría de los casos no se encontraron folículos. Asimismo, ningún espécimen mostró un patrón normal de folículos primordiales, primarios ni secundarios, como se objetivan en los ovarios normales. A pesar que en el presente estudio el objetivo no fue analizar las causas de la posible afectación folicular, podríamos suponer que posiblemente el mayor daño folicular no se produzca por arrastre de folículos, sino por daño térmico por coagulación. Esto último pone de relieve la importancia de la hemostasia selectiva con coagulación bipolar (por vía laparoscópica) para

disminuir la afectación de RO. Se infiere que el peor resultado reproductivo de los ovarios que han sido sometidos a quistectomía, también podría deberse a la afectación por el EDT per se, además del efecto de la excesiva extracción de tejido ovárico saludable durante la laparoscopia (112, 113).

En el presente trabajo, se halló una disminución significativa de RO medida por HAM entre el pre y el postoperatorio. A su vez, se hallaron diferencias significativas entre el postoperatorio comparado con el control en HAM ($p 0,017$) y FSH ($p 0,047$); sin embargo esta disminución no fue significativa comparando el preoperatorio con el grupo control en ninguno de los marcadores utilizados en el estudio. De acuerdo a esto último, podríamos inferir que la afectación de RO por la presencia de un EDT per se no es relevante, mientras que sí lo es tras la quistectomía por el método de streapping

Técnica de la Quistectomía y RO

En cuanto a los resultados obtenidos por las diferentes técnicas por vía laparoscópica, numerosos reportes han comparado al streapping de la pared del EDT con la fenestración y coagulación de la pared del quiste.

En un estudio randomizado de 64 pacientes con EDTs asociados con endometriosis avanzada, Beretta y cols. (89) concluyeron que la quistectomía por el método de streapping, resultó ser significativamente mejor que la fenestración y la coagulación bipolar de la pared del quiste en cuanto a síntomas de recurrencia (recurrencia de dismenorrea a los 24 meses: 16% quistectomía vs 56% fenestración) y fertilidad subsiguiente (tasa de embarazo a los 24 meses: 67% versus 24% respectivamente); siendo este último resultado diferente a los obtenidos por el citado trabajo de El-Shawi (111).

En la introducción se ha mencionado la técnica de quistectomía con la inyección de vasopresina diluida (20 unidades en 200cc de solución fisiológica) para disecar la pared del EDT del estroma ovárico (92). Luego se abre

la corteza del ovario, acto seguido se utilizan 3 pinzas laparoscópicas de prehensión con dientes, 2 de ellas estabilizan el ovario y la restante se utiliza para remover la cápsula. Con ésta técnica, los investigadores hallaron menor sangrado, lo cual lleva a la no utilización de coagulación bipolar en la mayoría de los casos, si el cirujano se encuentra en el adecuado plano de clivaje. No se realiza coagulación de la pared del endometrioma, ya que la misma es de sólo 5 mm de grosor y además consideran que lleva a un mayor índice de recurrencias. En la actualidad estos autores inician tratamiento previo con análogos de GnRh por 2 a 3 meses, practicando luego la quistectomía con la técnica enunciada anteriormente; de esta manera han informado menor índice de recurrencias. Esta técnica podría ser relevante en cuanto a la preservación de la RO tras la quistectomía, aunque aún son necesarios estudios a mayor escala en cuanto a la técnica propiamente dicha y a la supresión hormonal en el preoperatorio.

La utilización de vasopresina puede producir escaso sangrado, lo cual minimizaría la necesidad de realizar coagulación en el lecho, ya sea con energía bipolar o, en su defecto, con láser de CO₂ (92). Sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo de utilizar esta sustancia vasopresora, la cual debe ser utilizada con sumo cuidado por el cirujano (114). El problema de la remoción de tejido ovárico sano, necesita mayor evaluación para definir fehacientemente a la técnica de la vasopresina como una verdadera técnica preservadora de tejido, teniendo en cuenta que el plano de clivaje generalmente no se encuentra o es dificultoso de ser evidenciado debido a la fibrosis intrínseca producida por la misma E.

Por otro lado, y teniendo en cuenta la administración preoperatoria de análogos de GnRh, la misma es cuestionada en la literatura actual: debido al tratamiento se produciría un retraso de la realización de la cirugía, siendo inoportuna cuando la histología del quiste no se ha definido mientras que pe-

queños endometriomas pueden no ser observados por su disminución de tamaño y no ser tratados durante la intervención. Además, la fibrosis inducida por los análogos de GnRH puede dificultar el hallazgo del plano de clivaje, resultando en la remoción de tejido ovárico sano o en una extracción incompleta de la cápsula (115). El equipo interviniente en el presente trabajo, no utiliza el tratamiento preoperatorio para reducción de volumen del EDT. Sí se ha utilizado el mismo en casos de E profunda (vesical en 2 oportunidades y del tabique recto-vaginal en otras tantas), lo cual además de una moderada reducción en el tamaño del nódulo a extirpar, fue útil para la reducción del dolor producido por el mismo en el preoperatorio. No evidenciaron los cirujanos una pérdida del plano de clivaje, como suele mencionarse en los miomas tratados previamente con supresión hormonal.

Otra técnica descrita recientemente, y que ya se ha mencionado brevemente en la Introducción (94), es una combinación del streapping con la fenestración. En la misma, la mayor superficie del EDT es extirpada realizando el desnudamiento del quiste. Luego se realiza la apertura y lavado-aspiración de su contenido, evidenciando el plano de clivaje entre la pared del quiste y el ovario, para tal fin se utiliza tracción y contratracción bimanual con 2 pinzas, realizando el streapping. Si la escisión provoca sangrado o el plano de clivaje no es claro, los autores sugieren detener la quistectomía por riesgo de remoción de tejido ovárico. Al aproximarse al hilio, donde el tejido ovárico es más funcional y el plano de clivaje es poco visible, se realiza la resección del EDT con la remoción del 80 a 90% del mismo (quistectomía parcial).

Luego de este primer paso, los autores realizan la vaporización con láser CO₂, tratando el restante 10 a 20% del EDT cercano al hilio; consideran fundamental tratar todo el tejido ovárico restante para disminuir recurrencias. En cuanto a la medición de RO, este grupo de trabajo propone que la técnica utilizada preserva el volumen ovárico normal y el CFA por ecografía (no utiliza-

ron otros parámetros de medición de RO). A su vez, hallaron mayor tasa de embarazos (40% a los 8 meses) y baja tasa de recurrencia (<2%). Concluyeron que esta técnica combinando el streapping y la fenestración, toma los mejores elementos de ambas técnicas, disminuyendo la afectación ovárica y la recurrencia de la enfermedad. Aún esta técnica necesita ser evaluada en estudios multicéntricos y randomizados para validar sus resultados.

En el medio en que se desarrolló el presente estudio, no se dispone de láser de CO₂ por los importantes costos de este equipamiento, es por ello que se utiliza de manera rutinaria la coagulación bipolar selectiva a baja intensidad. La mayor ventaja en la utilización del láser en la cirugía laparoscópica de la E, es la posibilidad de graduar la profundidad de coagulación del lecho donde se ubica la enfermedad, disminuyendo así la afectación en profundidad.

Las series retrospectivas han arrojado resultados controversiales en cuanto a la técnica quirúrgica y afectación de la funcionalidad ovárica. En un estudio de 156 pacientes y utilizando el embarazo como reflejo de la RO, las 80 pacientes tratadas por fenestración y coagulación bipolar de la pared del quiste, lograron embarazo en menor tiempo (1,4 años) que las 23 tratadas con quistectomía laparoscópica por streapping (2,2 años). Por otro lado, las 53 pacientes quistectomizadas por laparotomía y técnicas microquirúrgicas laparotómicas lograron gestación a los 2,4 años de promedio.

Sin embargo, los autores evidenciaron que las tasas acumulativas de fertilidad a los 36 meses y las de recurrencia en el seguimiento, no difirieron entre los 3 grupos (116). En otro ensayo retrospectivo de 231 pacientes, se detectó que la fenestración por laparoscopia y la ablación de la pared del quiste por laparotomía en 70 pacientes, obtuvo peores resultados comparados con la quistectomía laparoscópica con streapping en 161 pacientes (117). Estos autores informaron tasas de reintervención a los 18 y 42 meses 22% y

58% por fenestración versus 6% y 24% por escisión, respectivamente. Un hecho relevante en los estudios nombrados, es que no realizaron estudio de RO de manera específica, sino que midieron sus resultados reproductivos con embarazos obtenidos. En cuanto a este último punto, la fertilidad por E puede verse alterada por diferentes causas además de la afectación de RO por quistectomía: alteración ovulatoria, distorsión anatómica e inmunitaria, entre otras.

La presente investigación tuvo objetivo primordial de analizar la relación entre RO y la cirugía, las pacientes reclutadas no se encontraban bajo tratamiento de reproducción y no refirieron infertilidad como motivo de consulta principal (sólo 3 casos la refirieron como motivo secundario de la consulta). Al no realizarse inducción de ovulación, la RO fue estudiada con métodos estáticos y no dinámicos, considerando además que los resultados obtenidos no podrían verse influenciados por una posible disminución previa de RO, la cual podría ser más frecuente en mujeres infértiles.

En el estudio ya mencionado de Chang y cols. (103), se halló una disminución significativa de los valores de HAM dentro de los primeros 7 días de postoperatorio, infiriendo que el mismo fue provocado por un daño quirúrgico. Luego objetivaron un incremento gradual de los valores de esta hormona, recuperando un 65% del nivel preoperatorio a los 3 meses. Atribuyeron la disminución de HAM en la primera semana a la remoción quirúrgica de tejido ovárico, a la coagulación hemostática y al posible daño de la vascularización ovárica. Estos autores proponen que la recuperación progresiva de los niveles de HAM, pudo deberse a reperfusión del tejido ovárico; a la posible hiperactivación de células de la granulosa restante, compensando el daño ovárico (aunque el número total de folículos disminuye, los niveles de HAM pueden aumentar); por último debido a un hipotético rescate de folículos atrésicos.

En el estudio actual, se evidenciaron en los casos problema impor-

tantes variaciones en los parámetros de medición de RO luego de la cirugía: aumento en FSH (81,8%), E2 (63,64%), e inhibina B (65,22%); y disminución en HAM en la mayoría de los casos (83,3%). Sin embargo, debe consignarse que esta disminución de los niveles de RO según el marcador más certero, no entraña una disminución clínicamente significativa, es decir infertilidad o subfertilidad. Es decir que estos datos deben tomarse teniendo en cuenta el contexto clínico de la paciente y sus deseos reproductivos futuros.

EDTs y afectación de ovulación

Un estudio de reciente publicación, evaluó la posible afectación de la ovulación en el ovario afectado por EDT (4). En el mismo se objetivó que la presencia de EDT producía un impacto negativo en la fisiología ovárica. Los investigadores informaron una relación en la tasa de ovulación evaluada por ecografía transvaginal en el ovario sano vs el afectado de 2:1; estos resultados concuerdan con otro estudio similar con menor número de pacientes reclutados (118). En cuanto a la fisiopatogenia de esta afectación, los investigadores proponen que podría deberse a la reacción inflamatoria típica de la enfermedad y a la presencia de un EDT en expansión que afectaría mecánicamente el tejido ovárico cercano, alterando a su vez la vascularización del órgano. Los autores proponen como principales causas de la afectación ovulatoria a los implantes superficiales y las adherencias que coexisten con los EDTs; aunque no dejan de lado la importancia la afectación del EDT per se: hallaron ovulación en el 35% de las pacientes con 1 EDT y en el 19% con 2 o más.

Este estudio no brinda conclusiones sobre la persistencia o no de la afectación; siendo probable que la alteración evidenciada luego de la quistectomía pueda asociarse al daño quirúrgico y no ser representativa de una afectación preoperatoria permanente. Los resultados de este estudio deben

ser tomados cuidadosamente, ya que ciertos limitantes ponen en duda la relevancia de sus conclusiones: la medición solo fue realizada en un ciclo menstrual y 17 de las 70 pacientes estudiadas no tuvieron confirmación histológica de E.

Tamaño del EDT y RO

En 2006, Somigliana y cols. presentaron los resultados de un estudio retrospectivo comparando respuesta a inducción de ovulación entre la gónada con EDT y la sana. Concluyeron que dicho parámetro se encontraba disminuido en los ovarios afectados (25% de promedio); dicha diferencia se acentuaba en quistes de mayor tamaño (>2 cm), con más de un quiste y en aquellos casos más respondedores a inducción. Sin embargo, en este trabajo no se incluyeron grandes EDTs (es decir casos quirúrgicos), ya que no fueron incluidas pacientes quistectomizadas, lo cual podría acentuar la diferencia demostrada (31).

En el presente trabajo, se realizó la medición ecográfica (por vía transvaginal) de los EDTs para evaluar la afectación de RO de acuerdo a la superficie ovárica comprometida por la E. En los casos de múltiples EDTs, se realizó sumatoria de los diámetros mayores. En cuanto a la afectación de RO de acuerdo al tamaño del EDT, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los mayores y menores de 50 mm (se obtuvieron 7 EDT menores de 50 mm y 17 mayores). Es decir que la superficie ovárica afectada por la E no modificó significativamente la RO, pudiendo inferir que la misma se altera más por la quistectomía (daño térmico y vascular), que por la patología per se. Sin embargo, se considera que se podrían hallar diferencias significativas con un mayor número de casos y, posiblemente, utilizando diferentes valores de corte.

Quistectomía vs expectar

Otro de los aspectos en estudio en la actualidad, es la tasa de embarazo luego de la quistectomía ablativa, aunque para este punto no existen conclusiones definitivas. Solo algunas investigaciones incluyeron el análisis histológico de los especímenes extirpados por la técnica de streapping. El único estudio randomizado sobre el tema, provee algunas evidencias indirectas a favor de esta técnica en particular (89). Estudios retrospectivos sugieren que la escisión laparoscópica de EDTs, está asociada con una reducción en la respuesta a inducción de ovulación. Por otro lado, hay investigaciones que no encuentran una clara evidencia si el tipo de cirugía afecta o no la RO medida por respuesta (23, 30).

En un estudio de Nargund se halló que, en pacientes previamente intervenidas por escisión unilateral de un quiste ovárico benigno y que luego fueron tratadas con FIV, el número de folículos y ovocitos obtenidos en la gónada intervenida tras estimulación ovárica, era marcadamente inferior al compararlo con el ovario intacto contra-lateral (119). Esta observación ha sido confirmada más recientemente por otros estudios como los de Somigliana, Loh y Ho (99, 113, 120).

En cuanto a la respuesta a inducción de ovulación, algunos autores han reportado resultados reproductivos satisfactorios en pacientes bajo FIV con EDTs coexistentes (121-123), dichos datos apoyan la conducta “ver y esperar”. Sin embargo, en el ya citado estudio de Loh en 1999, se arribó a la conclusión que la respuesta a inducción de ovulación previa quistectomía por EDTs, no tenía una diferencia significativa con el ovario normal, en pacientes menores de 35 años estimuladas con FSH. En el mismo trabajo, no se halló diferencia en la respuesta a inducción de ovulación con gonadotrofinas en pacientes con E ovárica, aunque se encontró disminuida la misma en tratamientos con citrato de clomifeno (113).

En un estudio prospectivo, Ragni y cols. (124) encontraron una disminución cuantitativa pero no cualitativa de la RO postquirúrgica. Se encontró una disminución del 60% del número de folículos dominantes, del 53% de los ovocitos recuperados, del 55% embriones y 52% embriones de alta calidad. Sin embargo, las tasas de fertilización y embriones de buena calidad fueron similares. Se propone en otro estudio de los mismos autores, que el daño quirúrgico se produce por escisión directa de tejido ovárico, daño del estroma y de la vascularización, inflamación y por electrocoagulación para hemostasia. Se concluyó que la reducción del volumen ovárico fue menor que la disminución en el número de folículos desarrollados en la inducción de ovulación (31, 125).

En un trabajo de Candiani y cols. (126), se evaluaron los parámetros ecográficos de RO en el 1º y 3º ciclo post quistectomía laparoscópica en patología benigna. Los autores informaron una afectación de RO sobre todo debido a una posible alteración de la vascularización de la gónada intervenida. Se desconoce si esta disminución continuó incrementándose. A su vez, los autores plantean la incógnita sobre el estado previo de las gónadas intervenidas (si poseían o no una alteración previa).

Luego de evaluar la bibliografía sobre el tema, se puede concluir que la mayor limitación de los estudios realizados hasta la fecha es la selección de las pacientes evaluadas. La mayoría se ha focalizado en pacientes que se encontraban bajo un programa de terapias de reproducción asistida. Es por ello que puede objetarse que estas pacientes no representan la totalidad de las quistectomías de ovario por patología benigna o por E misma, ya que estas pacientes podrían tener su función ovárica alterada previamente, siendo también relevante el estudio la afectación de la RO en pacientes que no se encuentran bajo terapias de reproducción asistida.

Embarazo post cirugía

Han sido reportados diferentes resultados en estudios no controlados sobre el impacto del tratamiento laparoscópico de los EDTs y los resultados reproductivos en el post-operatorio. Las tasas de embarazo varían entre el 30% al 67% (89), con una media global ponderada de alrededor del 50%, Donnez y cols. publicaron un 40% a los 8 meses tras la quistectomía según el método quirúrgico que desarrollaron (94). Es posible que estos resultados no sean totalmente certeros debido a múltiples factores de confusión, incluyendo sesgo de selección (inclusión de las mujeres que no tienen deseos gestacionales antes de la cirugía y que no necesariamente son infértiles) y el sesgo publicación (cirujanos con resultados subóptimos pueden estar menos dispuestos a presentar sus datos y es menos probable que disponga su publicación). A su vez, el número de mujeres con quistes uni o bilaterales rara vez se especifica (127).

Cuando se encuentra un EDT unilateral, la gónada operada puede verse dañada por la intervención y el embarazo lograrse como resultado de la función del ovario contralateral (función compensatoria). Pocos autores indican cuántos pacientes lograron un embarazo después de la operación por medio de FIV. En estos casos es dudoso atribuir éxito exclusivamente a la cirugía (127).

Como se mencionó anteriormente, las pacientes incluidas en el presente trabajo no fueron obtenidas de un consultorio de fertilidad, sino de ginecología general. Este punto es relevante, ya que la gran mayoría de los estudios que evaluaron RO y quistectomía por EDT lo hicieron sobre una población con alteraciones reproductivas (la mayoría de los ensayos estudiaron respuesta a inducción de ovulación), sin poder descartar una alteración previa en la RO que luego se podría haber modificado con el tratamiento quirúrgico sobre el ovario. El embarazo es el resultado de una normal función ovárica,

aunque es posible el embarazo en mujeres con RO disminuida. Lo relevante de su conocimiento, es el consejo reproductivo en cuanto a la necesidad de adelanto de los deseos gestacionales, en mujeres con alteración de este parámetro.

Teniendo en cuenta el atraso en la búsqueda del primer embarazo en los últimos años, y que la edad promedio de las pacientes problema enroladas en el estudio fue cercana a los 30 años, se obtuvo un alto índice de mujeres sin deseos reproductivos: 16 mujeres (66,6% del total) no tuvieron deseos reproductivos en el preoperatorio. De los 8 casos con deseos reproductivos (33,3%), 4 (16,6% del total de los casos problema) presentaron infertilidad en el postoperatorio (búsqueda de embarazo por al menos 1 año), 3 lograron embarazo de manera espontánea (sin tratamiento de fertilidad) y 1 no había logrado embarazo (búsqueda de menos de 1 año al finalizar el estudio). Se objetivó una tasa de fertilidad en el postoperatorio del 37,5% (teniendo en cuenta las pacientes con deseos reproductivos solamente).

CONCLUSIONES

- Sobre los datos obtenidos, se puede inferir que la RO evaluada con los marcadores utilizados (FSH, E2, inhibina B y HAM), no se ha visto disminuída significativamente debido a la existencia de un EDT per se. Sin embargo, sí se encontró una disminución estadísticamente significativa demostrada en el postoperatorio, medida por HAM y FSH.
- En cuanto al EDT, quedó plasmado en esta tesis la evidencia científica actual a favor del tratamiento por vía laparoscópica, teniendo en cuenta las ventajas para realizar la quistectomía propiamente dicha (streapping), la hemostasia selectiva y la recuperación postoperatoria. A su vez, se presentó bibliografía avalando la quistectomía en EDTs mayores a 3 cm., con la sugerencia de realizar la extirpación de la cápsula y con extremo cuidado en la coagulación posterior a la misma. En cuanto al tratamiento médico de los EDTs, no existe bibliografía que avale la utilización de la misma ni en el pre ni post- operatorio; podría ser necesaria, como lo muestra cierta bibliografía al respecto, sólo cuando la resección de la cápsula por diferentes motivos es incompleta.
- Teniendo en cuenta la técnica quirúrgica utilizada en la práctica habitual y en este trabajo, según los estudios hasta la fecha, el método de streapping del EDT impresiona ser una técnica preservadora de tejido ovárico normal en estudios histológicos. El

aspecto fundamental que se buscó evaluar fue la afectación de la RO, hecho distinto al netamente anátomo-patológico, ya que el estudio microscópico se realiza sobre la pieza extirpada y no sobre el lecho quirúrgico restante luego del streapping y la coagulación.

- No se evidenció una relación directa en la disminución de RO, entre las pacientes que presentaron quistes mayores y menores de 50 mm. Posiblemente se puedan obtener otras conclusiones en series con EDTs de mayor volumen y utilizando otros valores de corte diferentes para la comparación de los grupos.
- En cuanto al embarazo en el postoperatorio, se obtuvo una tasa de fertilidad del 37,5% (3 de 8 mujeres con deseos gestacionales), teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes problema no tenían deseos reproductivos al momento del estudio (66%). Los 3 casos de embarazo se lograron de manera espontánea y dentro del primer año luego de la intervención.
- Retraso del primer embarazo y sus consecuencias. Un hecho que ocurre con frecuencia en la actualidad, es el diagnóstico de E en mujeres que aún no han logrado embarazo. Esto es debido al retraso en la búsqueda de la primera gestación en los últimos tiempos por cuestiones laborales y formativas; en el presente estudio, el 63% de las pacientes enroladas eran nuligestas al inicio del reclutamiento con un promedio de edad de 30 años. Teniendo en cuenta esto último, es frecuente en la actualidad realizar el diagnóstico de EDTs en mujeres sin embarazos previos. En estos

casos, el conocimiento de la RO restante tras la quistectomía, es una información sumamente relevante para el médico tratante y la paciente. Hoy en día, y teniendo en cuenta las demandas de las pacientes por un mayor grado de información por más fácil acceso (aunque sin criterio de evaluación de la misma), se vuelve prácticamente obligatorio que el profesional brinde la mayor información sobre las posibles consecuencias del tratamiento quirúrgico y el futuro reproductivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. **334**: 249-253 (2007).
2. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol*. **14**: 422-469. (1927).
3. Strauss J, Barbieri R. *Endometriosis: en Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*; 5° ed., Philadelphia, Edit Saunders Co, 691-706 (2002).
4. Benaglia L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction* **24**: 2183-2186 (2009).
5. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* **67**:487-491 (1997).
6. Sutton C, Jones K, Adamson D. *Modern management of endometriosis*. 1° ed., Basingstoke, edit. Taylor & Francis: 71-85 (2006).
7. Levy B, Barbieri R. *Diagnosis and management of ovarian endometriomas*. (consultado marzo 2011). Disponible en la URL www.uptodate.com/online
8. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* **70**:1101-1108 (1998).
9. *The investigation and management of endometriosis*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (consultado en abril 2011). Disponible en la URL www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/endometriosis_gt_24_2006.pdf (2006).
10. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* **80**: 305-309 (2003).
11. Acosta AA, Buttram VC, Franklin RR, Besch PK. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet gynecol* **42**: 19-25 (1973).
12. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* **43**: 351-352 (1985).
13. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 *Fertil Steril* **67**: 817-821 (1996).

-
14. Augé L, Jofré F. *Endometriosis*. 1ª ed.; Rosario, edit. Corpus. 2006.
 15. Hughesdon P.E. *The structure of the endometrial cysts of the ovary*. *J Obstet Gynaecol Br Emp* **44**: 481–487 (1957).
 16. Brosens, I.A., Puttemans, P.J. and Deprest, J. *The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst*. *Fertil Steril* **61**: 1034–1038 (1994).
 17. Brosens, L. *Endoscopic exploration and classification of the chocolate cyst*. *Hum. Reprod* **9**: 2213-2214 (1995).
 18. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. *Large ovarian endometriomas*. *Hum Reprod* **11**: 641-646 (1996).
 19. Gordts S, Campo R, Brosens I, Puttemans P. *Endometriosis: modern surgical management to improve fertility*. *Best Practice and Reserch ObstetGynecol* **17**: 275-287 (2003).
 20. *Consenso sobre endometriosis-1º Reunión Científica*. Sociedad Argentina de Endometriosis. Bs. As. 2003 (consultado en abril 2011). Disponible en URL www.sitiomedico.org/endoscopia/consensos/ConsensosobreEndometriosis.
 21. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected Gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study*. *Hum Reprod* **9**:1158-1162 (1994).
 22. Redwine DB. *Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease*. *Fertil Steril* **72**: 310–315 (1999).
 23. Jones KD, Sutton C. *Fertility after laparoscopic surgery for endometriomas*. *Hum Fertil (Camb)* **5**: 117-122 (2002).
 24. Donnez J, Nisolle M, Karaman Y. *CO2 laser laparoscopy in peritoneal endometriosis and in ovarian endometrial cyst*. *J Gynecol Surg* **5**: 361-365 (1989).
 25. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S. *Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage*. *Fertil. Steril* **62**: 63-66 (1994).
 26. Nikolau D, Templeton A. *Early ovarian ageing: a hypothesis*. *Hum Reprod* **18**: 1137-1139 (2003).

-
27. Lee S, Lenton E, Sexton L, Cooke I. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* **3**: 851-855 (1988).
28. Speroff L, Fritz M. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. 7ª Ed, Barcelona: Lippincott W & W. 1057-1073.1103-1134 (1999).
29. Wallace H, Kelsey T. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod*; **19**: 1612-1617 (2004).
30. Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LF, Sales L, Sampaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online*. **5**: 162-166 (2002).
31. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* **86**: 192-196 (2006).
32. Hughes EG, Robertson DM, Handelsman DJ, Haywood S, Healy DL, de Kretser DM. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab*: **70**: 358-364 (1990).
33. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, Winston R. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization embryo transfer program. *Fertil Steril* **70**: 1035-1038 (1998).
34. Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. Variations at different ages. *Acta Anatom* **14**:108-123 (1952).
35. Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* **10**: 4057-4063 (2006).
36. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* **233**:1389-1394 (1986).
37. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS and Rosenwaks Z. The value of basal and/or stimulated serum gonadotrophin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* **50**: 298-270 (1988).

-
38. Hansen KR, Thyler AC, Sluss P, Bremner W, Soules MR, Klein NA. Reproductive ageing and ovarian function: is the early follicular phase FSH rise necessary to maintain adequate secretory function in older ovulatory women? *Hum Reprod* **20**: 89-95 (2004).
39. Creus M, Peñarubia J, Fabrejues F, Vidal E, Carmona F, Casanit Hana R, Vanrell J, Balasch J. Day 3 serum inhibin β and FSH and age as predictor of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* **15**: 2341-2346 (2000).
40. Abdalla H, Thum MG. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* **19**: 893-898 (2004).
41. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders and hyperresponders. *Fertil Steril* **76**: 1185-1189 (2001).
42. Lambalk CB. Value of elevated follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* **79**: 489-490 (2003).
43. Lass A, Gerrard A, abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet* **17**: 566-573 (2000).
44. Ramalho de Carvalho B, Japur de Sá AC. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet* **25**: 311-322 (2008).
45. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* **11**: 69-89 (2005).
46. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 2742-2745 (1996).
47. Roberts, V.J., Barth, S., El-Roeiy, A. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab* **77**: 1402-1410 (1993).
48. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil. Steril* **67**: 110-114 (1997).

-
49. Seifer DB, Scott, RT, Bergh PA. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil. Steril* **72**: 63–65 (1999).
50. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ and Hoek A. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human Reproduction* **22**: 1925–1931 (2007).
51. Groome NG, Illingworth PJ, O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 1401–1405 (1996).
52. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian ageing. *Fertil Steril* **77**: 357–362 (2002).
53. Franchin R, Schonaer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum antimüllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH, LH on day 3. *Hum Reprod* **18**: 323–327 (2003).
54. Franchin R, De Pawn K, Taieb J, Cavagna M, Feyereisen E, Dzik A. Lack of AMH Response to effort Suggests That AMH production Is Gonadotropin-Independent in Adult Women. *Fertil Steril* **84**: 424–422 (2005).
55. Teixeira J, Shyamala M, Donahoe P. Müllerian Inhibiting Substance: An Instructive Developmental Hormone with Diagnostic and Possible Therapeutic Applications. *Endocrine Reviews* **22**: 657–674 (2001).
56. Josso N, Lamarre L, Picard JY, Berta P, Davies N, Morichon N, Peschanski M, Jeny R. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* **33**: 91–99 (1993).
57. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Claudine CH, Scheffer GJ, Eijkemans MJC, de Jong FH, Themmen APN, te Velde ER. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reproductive BioMedicine Online* **12**: 182–190 (2005).
58. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders and hyperresponders. *Fertil Steril* **76**: 1185–1189 (2001).

-
59. Van Rooij I A, Broekmans F J, te Velde E R, Fauser B C, Bancsi L F, de Jong F H, Themmen A P. Serum antimullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* **17**: 3065-3071 (2002).
60. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Antimullerian hormone serum concentrations in normo ovulatory anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 318-320 (2004).
61. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai T, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, Blazar AS. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* **21**: 159-163 (2005).
62. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB. Serum antimullerian hormone/mullerian inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle stimulating hormone, inhibin B or estradiol. *Fertil Steril* **82**: 1323-1329 (2004).
63. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kemmann E, Seifer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* **46**: 7-10 (2001).
64. Sharcera F. Poor responders to gonadotrophines and levels of antibodies to *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril* **64**: 388-389 (1998).
65. Augood C, Duckitt K, Templeton A. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* **13**: 1532-1539 (1998).
66. Seifer DB, MacLaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* **88**: 539-46 (2007).
67. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai T, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, Blazar AS. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* **21**: 159-163 (2005).
68. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* **20**: 1569-1572 (2005).
69. Visser JA, de Jong F, Laven J, Themmen A. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* **131**: 1-9 (2006).

-
70. Streuli I, Fraisse T, Chapron Ch, Bijaoui G, Bischof P, Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* **91**: 226-230 (2009).
71. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A & Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *Journal of Clin Endocrinol Metab* **84**: 4025–4030 (1999).
72. Scott RT, Leonard MR, Hoffmann GE. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening in the general infertility population. *Obstet Gynecol* **83**: 539-545 (1993).
73. Fahari J, Homburg R, Ferberg A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normagonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulation hormone levels. *Hum Reprod* **12**: 241-243 (1997).
74. De Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CN, Klip H, Van Leeuwen FE. A low number of retrieved oocytes at in vitro fertilization treatment is predictive of early menopause. *Fertil Steril* **77**: 978-985 (2002).
75. El-Toukhy TH, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve: an eight year study. *Hum Reprod* **17**: 1519-1524 (2002).
76. Lawson R, Toukhy TE, Kassab A, Taylor A, Braude P, Parsons J, Seed P. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod* **18**: 527-533 (2003).
77. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod. Up date* **5**: 256-266 (1999).
78. Paulik E, De Priest PD, Gallion HH, Veland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, van Nagell JR. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* **77**: 410-412 (2000).
79. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R, Winston RML. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* **12**: 294-297 (1997).
80. Kline J, Kinney A, Kelly A, Reuse ML, Levin B. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod* **20**: 2179-2189 (2005).

-
81. Sharara F, Scott RT. 2004. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? *Hum Reprod* **19**: 470-471 (2004).
82. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM et al. Anti-Müllerian hormona expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* **10**:77-83 (2004).
83. Luciano AA, Maier DB, Koch EI, Nulsen JC, Whitman GF. A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* **74**: 220-224 (1989).
84. Luciano AA, Lowney J, Jacobs SL. Endoscopic treatment of endometriosis-associated infertility. Therapeutic, economic and social benefits. *J Reprod Med* **37**: 573-576 (1992).
85. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, Thorburn J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* **55**: 911-915 (1991).
86. Martin DC. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. *Clin Obstet Gynecol* **34**: 452-459 (1991).
87. Canis M, Mage G, Wattiez A, Chapron C, Pouly JL, Bassil S. Second look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril* **58**: 611-619 (1992).
88. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* **65**:1235-1237 (1996).
89. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* **70**: 1176-1180 (1998).
90. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson J. Management of ovarian endometriomas. *Human Reproduction Update* **8**: 591-597 (2002).
91. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* **76**: 662-665 (2001).
92. Lewis M, Baker V, Nezhat C. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy. Carta al editor 9/8/2010. *Fertil Steril* (consultado en abril de 2011) Disponible en la URL www.fertstert.wordpress.com/2010/08/09.

-
93. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* **16**: CD004992 (2008).
94. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertility and Sterility* **94**: 28-32 (2010).
95. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* **169**: 388–393 (1993).
96. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Benedetti Panici P. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* **77**: 609-614 (2002).
97. Baggish MS, Tucker RD. Tissue actions of bipolar scissors compared with monopolar devices. *Fertil Steril* **63**: 422–426 (1995).
98. Canis M, Rabischong B, Houle C, et al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? *Curr Opin Obstet Gynecol* **14**:423-428 (2002).
99. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? *Hum Reprod* **18**: 2450-2453 (2003).
100. Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J. et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil. Steril* **77**: 328-336 (2002).
101. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* **19**: 893-898 (2004).
102. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod* **21**: 2729–2735 (2006).
103. Chang-Zhong L, Bo L, Ze-Qing W, Qiang S. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients **92**: 1428-1435 (2009).
104. Sinaii, N, Cleary, SD, Ballweg, ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* **17**: 2715 (2002).

-
105. Ballard, K, Lane, H, Hudelist, G, et al. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* **94**:20-27 (2010).
106. Husby, GK, Haugen, RS, Moen, MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* **82**: 649-653 (2003).
107. Anaf, V, Simon, P, El Nakadi, I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* **15**: 1744-1750 (2000).
108. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* **22**: 766–771 (2007).
109. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* **21**: 3103–3107 (2006).
110. Martin DC, Berry JD. Histology of chocolate cysts. *J Gynecol Surg* **6**: 43–46 (1990).
111. El-Shawi S. *Laparoscopic Management of Ovarian Endometriomas: Comparative Study of Incision Peeling Versus Incision Coagulation. Abstracts of the 5th Meeting of the Middle East Fertility Society, p8. Amman, Jordan: Middle East Fertility Society (1998).*
112. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* **11**: 81–83 (1995).
113. Loh F, Tan A, Kumar J, Ng S. Ovarian responses alter laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* **72**: 316–321 (1999).
114. Nezhat F, Admon D, Nezhat CH, Dicorpo JE, Nezhat C. Life-threatening hypotension after vasopressin injection during operative laparoscopy, followed by uneventful repeat laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* **2**:83-86 (1994).
115. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, Tarlatzis BC. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* **94**: 71-77 (2010).

-
116. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* **70**: 527–529 (1998).
117. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas after excision and by fenestration. *Fertil Steril* **72**: 322–324 (1999).
118. Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, Takahashi Y, Saito H. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet* **25**: 239–244 (2008).
119. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod.* **11**: 81-83 (1996).
120. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, et al. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet.* **19**: 507-511 (2002).
121. Isaacs JD Jr, Hines, RS, Sopolak, VM and Cowan, BD. Ovarian endometriomas do not adversely affect pregnancy success following treatment with in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* **14**: 551-553 (1997).
122. Tinkanen H; Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta obstet gynecol Scandinav* **79**:119-122 (2000).
123. Khamsi F, Yavas, Y, Lacanna, IC, Roberge, S, Endman, M and Wong, JC. Exposure of human oocytes to endometrioma fluid does not alter fertilization or early embryo development. *J Assist Reprod Genet* **18**: 106-109 (2001).
124. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, Crosignani PG. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* **193**:1908-1914 (2005).
125. Gordts S, Campo R, Brosens I, Puttemans P. Endometriosis: modern surgical management to improve fertility. *Best Practice and Reserch ObstetGynecol* **17**: 275-287 (2003).
126. Candiani M, Barbieri M, Bottani B, Bertulesi C, Vignali M, Agnoli B, Somigliana E, Busacca M. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* **12**: 409-414 (2005).

127. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Giussy B, Crosignani P Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* **24**: 254–269 (2009).

ANEXO