

Infertilidad y endometriosis

Drs. Duly Torres-Cepeda, Oneida Delgado-Delgado, María Colmenares-Vega, Doris Sounghi-Sinhi, Eduardo Reyna-Villasmil

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se produce cuando las glándulas y el estroma endometrial crecen fuera de la cavidad uterina. Es uno de los desórdenes ginecológicos benignos más común, y afecta aproximadamente al 5 % de la población general (1-3). La endometriosis ha sido asociada con dolor abdominal y pélvico al igual que con infertilidad. En las mujeres infértiles, la prevalencia puede llegar a ser hasta del 30 % (2). La etiología de ésta no ha podido ser definida a pesar que ha sido ampliamente investigada.

La endometriosis fue descrita hace más de 300 años como "úlceras" peritoneales que aparecen en la superficie de la vejiga, intestino y la superficie del útero (1). En el siglo XVIII, los médicos describieron una asociación de las cicatrices, el daño tisular y el dolor pélvico. Con las mejoras en la microscopia, los investigadores del siglo XIX identificaron el crecimiento de tejido endometrial ectópico (2).

En el siglo pasado, varias teorías han sido promulgadas para explicar la aparición de las lesiones endometriósicas (4). Más recientemente, varios grupos de investigadores se han enfocado en aspectos del sistema inmune y factores peritoneales locales que puede estar involucrados tanto en la histogénesis de la endometriosis como en su relación con la infertilidad (2).

Los primeros estimados de las tasas de infertilidad en pacientes con endometriosis se derivan de revisiones retrospectivas de laparotomías y se reportaba endometriosis (1-5). En estas revisiones, aproximadamente 30 % de las pacientes sufrían de infertilidad. Estudios más recientes han reportados tasas similares de endometriosis en pacientes infértiles sometidas a laparotomía. Esto contrasta con una incidencia menor del 5 % de endometriosis en pacientes sometidas a diferentes cirugías de trompas (6-8).

Se han propuesto muchas teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis y su relación con la infertilidad. Esto es especialmente verdadero en fases de la endometriosis en la cual no existe alteración anatómica de la pelvis. Esta revisión examinará los mecanismos por los cuales la endometriosis puede alterar la fertilidad.

Clasificación de la endometriosis e infertilidad

El sistema de clasificación propuesto por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva es el más usado para reportar la extensión de la enfermedad (9). Este sistema toma en cuenta la alteración anatómica significativa de la pelvis cuando se encuentra enfermedad en fase moderada o severa. Esto está en contraposición a las fases tempranas de la endometriosis (enfermedad mínima o leve) en la cual sólo se encuentran alteraciones mínimas.

Cuando se encuentra enfermedad avanzada, la relación causa efecto entre la endometriosis y la infertilidad es fácilmente explicada. La alteración de las estructuras pélvicas puede llevar a obstrucción tubárica o limitar la motilidad y reducir el acceso a la superficie ovárica al momento de la ovulación. Se ha reportado un aumento en la tasa de embarazo en pacientes con enfermedad avanzada sometidas a cirugía comparada con el manejo expectante (10,11).

En contraste, la relación causa efecto de las fases tempranas de la endometriosis con la infertilidad continúa siendo objeto de controversia. Se ha asociado al tratamiento médico en la fase temprana de la enfermedad (incluyendo progestinas, danazol y agonistas de la GnRH) con aumento en las tasas de embarazo. En efecto, muchos estudios han reportado una disminución en la tasa de embarazo con tratamiento médico (12,13). Esto parece ser debido al período de anovulación asociado con el uso de estos agentes. Además, la mayoría de los estudios

no han podido demostrar un aumento en la tasa de embarazos posterior a cirugía conservadora en la endometriosis en fase temprana (13). El hecho de que el tratamiento médico y la cirugía no hayan podido aumentar las tasas de embarazo en la endometriosis en fase temprana ha causado que muchos investigadores se pregunten si la endometriosis es la causa de la infertilidad. Es posible que la endometriosis esté asociada con infertilidad, pero no existe una relación causa efecto. Por otra parte, la ausencia de un tratamiento efectivo puede ser la causa de la incapacidad actual para tratar en forma adecuada la causa subyacente de infertilidad en las pacientes con enfermedad en fase temprana (14).

Recientemente, un estudio multicéntrico por Marcoux y col. (15) reportó un moderado incremento en la tasa de embarazo en pacientes con endometriosis mínima o leve que se sometieron a cirugía. En ese estudio, las pacientes con endometriosis en fase I o II que se diagnosticaron al momento de la laparoscopia fueron divididas al azar para tratamiento expectante o resección y/o ablación de las lesiones endometriósicas. Se les observó por 36 semanas posterior a la laparoscopia. Las pacientes sometidas a resección o ablación de las lesiones endometriósicas tenían un incremento significativo en la tasa de embarazo comparado con aquellas sometidas a laparoscopia diagnóstica (30,7 % en comparación a 17,7 %). Aunque se demostró un aumento en la tasa de embarazo, estas pacientes fueron seguidas por menos de un año. Además, el aumento en la tasa de embarazo fue sólo de 13 %.

Si la endometriosis en fase temprana lleva a disminución de la fecundidad o de la fertilidad, la pregunta continúa siendo: ¿Es la endometriosis en fase inicial la causa? Han sido propuestas muchas teorías para explicar la fisiopatología de la disminución de las tasas de embarazo en estas pacientes.

Efectos sobre el oocito

Muchos investigadores han sugerido que la endometriosis puede afectar la "calidad del oocito". Para resolver ese misterio, se han reportado los resultados de los diferentes programas de fertilización *in vitro* comparando pacientes con endometriosis con pacientes con factores tubáricos e infertilidad inexplicable. En general, las pacientes con endometriosis tienen una respuesta similar a la estimulación con gonadotropina al de las pacientes sin la enfermedad. Los resultados de la fertilización parecen ser iguales (16-19). En contraste, Pal y col.

(20) reportaron una disminución de la tasa de fertilización en pacientes con endometriosis en fases III y IV comparado con los fases I y II. Olivennes y col. (18) y Cheewadhanaraks (21) reportaron que la presencia de endometriosis no tiene efecto sobre los resultados de la fertilización *in vitro*. Además, en ambos reportes, la fase de la enfermedad no afectó la tasa de embarazos.

Varios estudios previos han reportado disminución en las tasas de embarazo por fertilización *in vitro* en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, estos estudios fueron realizados en la época de recuperación laparoscópica del oocito. Las dificultades técnicas de llegar al ovario durante la laparoscopia pudieron llevar a una disminución en el número de oocitos recuperados y a una menor cantidad de embriones de buena calidad disponibles para la transferencia (22).

Estudios más recientes han reportado también un efecto adverso de la endometriosis en pacientes sometidas a fertilización *in vitro*. Harada y col. (23) reportaron tasas de implantación más bajas en 11 ciclos de donaciones de oocitos cuando las donadoras tenían endometriosis. Aunque los números son pequeños, esto sugiere un efecto adverso sobre el oocito y la calidad del embrión en las pacientes con endometriosis. Arici y col. (19) reportaron una tendencia hacia una disminución en las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis comparada con las pacientes con factores tubáricos e infertilidad inexplicable (11,8 %, 30,3 % y 25,0 %, respectivamente). Similar a lo reportado por Simon y col., la tasa de implantación fue significativamente menor en pacientes con endometriosis comparada con aquellas con infertilidad por factor tubárico (3,1 % en comparación con 9,0 %, respectivamente). Arici y col. (19) reportaron número y madurez similares de los oocitos recuperados y tasas de fertilización similares en pacientes con y sin endometriosis. Los autores describen que la disminución de la tasa de implantación observada en sus estudios parece ser debida más a la disfunción endometrial o a un ambiente embriotóxico.

Efectos sobre el endometrio

Se ha considerado la disfunción endometrial como una causa de infertilidad relacionada a la endometriosis. Los mecanismos propuestos incluyen alteración de la producción de hormonas ováricas con posterior alteración del desarrollo endometrial, al igual que un efecto directo sobre el endometrio.

Se piensa que ocurre un defecto en la fase lútea como resultado de ligeras alteraciones hormonales, presumiblemente por producción inadecuada de progesterona por el ovario, llevando a retraso en el desarrollo del endometrio secretor. Omland y col. (24) propusieron que existía un aumento en la tasa de deficiencia en la fase lútea en las pacientes con endometriosis. El criterio general para hacer el diagnóstico de deficiencia en la fase lútea incluye la realización de dos biopsias en ciclos consecutivos en la fase lútea tardía con demostración de falta de desarrollo endometrial por más de dos días. Cuando se aplica este criterio, parece que las pacientes con endometriosis no tienen un aumento en la tasa de deficiencia (25). Varios estudios no han demostrado diferencias en los niveles de progesterona sérica en la fase lútea en pacientes con endometriosis (26-28).

Más recientemente, se ha reportado producción anormal de integrinas en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis. Las integrinas son receptores de adhesión celular transmembrana heterodiméricos compuestas por una subunidad α y β . Las integrinas parecen ser el principal receptor por el cual las células se fijan a la matriz extracelular. Algunas integrinas también intervienen en la adhesión célula-célula (29). Como resultado de la unión de las integrinas, las señales intracelulares se transforman para hacer una importante contribución a la regulación del fenotipo celular (30). Lessey y col. (31) revisaron biopsias endometriales realizadas después del día 19 del ciclo durante una evaluación de infertilidad y encontraron disminución de la producción de la integrina $\alpha v \beta 3$ en pacientes con endometriosis. Las pacientes con enfermedad en fase I y II tienen niveles de producción similares de $\alpha v \beta 3$ comparado con las pacientes en fase III y IV. Un estudio previo por este grupo de investigadores sugirió que la integrina $\alpha 2 \beta 3$ es un marcador de receptividad endometrial durante la implantación del blastocisto (32).

Estudios usando modelos de oocitos han creado dudas sobre el factor endometrial como causa de infertilidad en pacientes con endometriosis. Sung y col. (33) no reportaron diferencias en la tasa de embarazo e implantación cuando se comparó a las pacientes con y sin endometriosis. Díaz y col. (34) realizaron un estudio bien controlado en el cual los oocitos de un único donante fueron divididos y donados a pacientes con endometriosis fase III y IV y pacientes sin enfermedad. El diagnóstico de endometriosis se realizó por evaluación laparoscópica. En ese estudio, las tasas de implantación, embarazo

y nacidos vivos fueron casi idénticas.

Sin embargo, el modelo de donación de oocitos no descarta completamente la posibilidad de un efecto adverso de la endometriosis sobre la receptividad del endometrio. Es posible que la administración de hormonas exógenas dadas a las receptoras de los oocitos pueda corregir el problema de la disminución de la receptividad de los oocitos (por ejemplo, la alteración en la producción de integrinas).

Folículo luteinizado no roto

Se ha sugerido que la incapacidad de romper el folículo (o folículo luteinizado no roto) es la causa de infertilidad en pacientes con endometriosis. La incapacidad de romper el folículo implica la captura del complejo cúmulo-oocito. En este escenario, la paciente tendría cambios normales en el moco cervical, aumento de la temperatura corporal basal e histología endometrial normal. Los informes iniciales de aumento del riesgo de folículo luteinizado no roto en pacientes con endometriosis se basan en la ausencia de cicatrices de ovulación al momento de la laparoscopia (35). Sin embargo, la ausencia de cicatrices ováricas como signo de folículo luteinizado no roto parece ser poco confiable. En un estudio en pacientes fértiles, cerca de la mitad no tenían cicatrices visibles cuando se realizaba esterilización laparoscópica en la fase lútea temprana (36). Portuondo y col. (37) no identificaron cicatrices de ovulación durante laparoscopias realizadas a pacientes en la fase lútea en cuatro de seis ciclos en los cuales ocurrió la concepción.

En un estudio usando ultrasonido transvaginal, el folículo luteinizado no roto posterior a la administración de β -HCG fue más común en las pacientes con endometriosis, 24,7 % comparado con 6,8 %. Además, en catorce pacientes con falla en el colapso ovulatorio, seis presentaron degeneración del complejo cúmulo-oocito al momento de la aspiración transvaginal del folículo (38). Una crítica a este estudio es que el folículo luteinizado no roto se diagnosticó posterior a la administración de β -HCG más que por el pico de LH endógeno. Otros estudios han reportado tasas sustancialmente menores de folículos luteinizados no rotos en pacientes con endometriosis (4 % -14 %) (39,40).

Autoinmunidad

Desde hace tiempo se ha sugerido a la autoinmunidad como una de las etiologías de la infertilidad relacionada con la endometriosis. No

sorprende que los anticuerpos dirigidos a los antígenos endometriales hayan sido el centro de atención. La producción de estos anticuerpos sería, presumiblemente, un mecanismo de defensa contra la proliferación de endometrio ectópico. La mayoría de los estudios han reportado aumento en los títulos de anticuerpos antiendometriales en las pacientes con endometriosis (25). Sin embargo, muchos de esos estudios incluyeron suero de fetos y hombres adultos como controles. Estudios más recientes, usando suero de pacientes controles con infertilidad, también han demostrado aumento en la tasa de anticuerpos anti-endometriales en pacientes con endometriosis (41,42). Sin embargo, estos estudios también reportaron una presencia substancial de anticuerpos anti-endometriales en mujeres infértiles sin endometriosis.

El probable papel de los anticuerpos anti-endometriales con relación a la infertilidad es la prevención de la implantación del blastocisto. Como se describió con anterioridad, tasas similares de embarazos en pacientes con endometriosis sometidas a fertilización *in vitro* y en pacientes que reciben oocitos donados han traído algunas dudas sobre la importancia de estos anticuerpos.

Se ha investigado la activación de las células B policlonales que lleva a la producción de diferentes anticuerpos a los antígenos endometriales con múltiples blancos. Dmowski y col. (16) evaluaron la presencia de anticuerpos séricos contra fosfolípidos, fracciones de histonas y ADN de una y dos cadenas. Las pacientes se consideraban "anticuerpo positivo" cuando tres o más anticuerpos estaban presentes. En las pacientes con endometriosis y autoanticuerpos séricos, la tasa de embarazo fue la mitad del de los del grupo de anticuerpos negativos. Entre las pacientes anticuerpo positivo, 8 de 10 pacientes que recibieron corticoesteroides quedaron embarazadas. Esto contrasta con la ausencia de embarazo en 25 ciclos en pacientes con anticuerpos positivos que no recibieron corticoesteroides.

Estudios recientes han evaluado la frecuencia de los autoanticuerpos en pacientes con endometriosis. Cuando los grupos controles incluyeron a las pacientes con infertilidad inexplicada y a las mujeres fértiles con y sin endometriosis, no se reportó un aumento en la tasa de producción de autoanticuerpos (43,44).

Macrófagos peritoneales y respuesta inflamatoria

El líquido peritoneal posiblemente se mezcla con

el contenido de la luz de la trompa. Además, las células inmunes y sus citocinas han sido objeto de numerosas investigaciones. En condiciones normales, la concentración de células en el líquido peritoneal es superior a 1×10^6 células / cm^3 . Los macrófagos son el tipo de células predominantes (45-47). Las células restantes son mesotelio descamado y linfocitos.

Alteración de la función de los espermatozoides

Se han reportado muchos aspectos alterados de la función de los espermatozoides en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Varios investigadores han encontrado aumento en la fagocitosis de los espermatozoides por los macrófagos del líquido peritoneal en pacientes con endometriosis en varios estudios (48,49). Otros investigadores no han reportado diferencias (50). También existen varios estudios de la motilidad de los espermatozoides posterior a su cultivo en líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Los resultados son bastante contradictorios con otros informes que describen disminución de la motilidad y otros no reportan ningún tipo de efecto (25).

Tomando una visión ligeramente diferente, Sharma y col. (51) evaluaron la tasa de recuperación de espermatozoides al momento de la laparoscopia realizada en el período preovulatorio inmediato. El número de pacientes con espermatozoides móviles fue similar en pacientes con endometriosis leve y en los controles, por lo que no parece probable que el transporte de espermatozoides a través de las trompas de Falopio esté afectado por el aumento de la fagocitosis de los macrófagos.

El trabajo de Qiao y col. (52) también sugirió que la capacidad de los espermatozoides para unirse a la zona pelúcida puede estar alterada en pacientes con endometriosis. Los espermatozoides fueron incubados en el líquido peritoneal de pacientes con y sin endometriosis. Se observó una reducción significativa en el número de espermatozoides fuertemente unidos a la superficie de la zona pelúcida en aquellos espermatozoides cultivados en líquido de pacientes con endometriosis y una reducción en la unión relacionada directamente con la fase de la enfermedad.

Toxicidad al embrión

Se ha postulado un efecto embriotóxico directo del líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Para estudiar este efecto, embriones de ratón fueron incubados con varias concentraciones de

líquido peritoneal de pacientes con y sin endometriosis. Algunos estudios han demostrado que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis afecta en forma perjudicial la separación celular en el embrión (53-56). Otros han reportado embriotoxicidad sólo en pacientes infértiles con endometriosis sin observar diferencias en la separación celular del embrión de ratón cuando se expone al líquido peritoneal de mujeres fértiles con endometriosis (44). En otros estudios, no se ha demostrado la toxicidad hacia el embrión (50,57).

Eicosanoides en el líquido peritoneal

Los eicosanoides son ácidos grasos de 20 carbonos que incluyen prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. El endometrio eutópico es rico en prostaglandinas, especialmente durante la fase secretora (58). Se piensa que la producción de eicosanoides por el endometrio ectópico podría llevar al aumento de sus concentraciones en el líquido peritoneal. El aumento de las concentraciones de eicosanoides en el líquido peritoneal puede producir múltiples efectos adversos sobre la fertilidad, incluyendo: interferencia en la ovulación, alteración de la motilidad tubárica, aumento de la tasa de luteolisis y de la contractilidad uterina. Se han realizado varios estudios para evaluar las diferencias en las concentraciones de eicosanoides en el líquido peritoneal en pacientes con endometriosis, pero los resultados de estos estudios son contradictorios (25). Las razones para estas contradicciones parecen provenir del manejo del líquido peritoneal y la imposibilidad de controlar la corta vida media de muchas de estas moléculas al igual que el momento de la recolección durante diferentes fases del ciclo menstrual.

Aborto espontáneo

Desde hace mucho tiempo se ha reportado aumento de las tasas de aborto espontáneo en pacientes con endometriosis. Además, se ha reportado disminución de la tasa de aborto espontáneo posterior al tratamiento quirúrgico de la endometriosis (59-61). Sin embargo, estudios más recientes niegan estos hallazgos. En varios estudios con grandes poblaciones, han reportado tasas de abortos espontáneos similares en pacientes con endometriosis y en mujeres fértiles sin endometriosis (23,62-64). Candiani y col. (65) encontraron tasas similares de aborto espontáneo en pacientes con endometriosis y en pacientes hospitalizadas por razones diferentes a la endometriosis.

La endometriosis es frecuente en mujeres infértiles. Parece posible una relación causa-efecto en fases avanzadas de la endometriosis donde ocurre cicatrización y alteración de la anatomía pélvica. El tratamiento médico y quirúrgico para la fase temprana de la endometriosis no ha demostrado un aumento en la fertilidad. La incapacidad de los diferentes tratamientos para mejorar las tasas de fertilidad llevó a muchos investigadores a concluir que la endometriosis no causaba la infertilidad. Muchos mecanismos se han propuesto para la infertilidad relacionada con la endometriosis.

REFERENCIAS

1. Counseller V. Endometriosis: A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol.* 1938;36:877-888.
2. Witz C. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:52-62.
3. Cerviño N, Rosales J. Endometriosis. En: Magnelli A, editor. *Ginecología y obstetricia contemporánea.* Caracas: Editorial Arte; 2001.p.861-874.
4. Rodríguez O. Endometriosis. Cuarenta años de experiencia. Caracas: Editorial Ateproca; 2004.
5. Haydon G. A study of 569 cases of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;43:704-709.
6. Elsheikh A, Milingos S, Loutradis D, Kallipolitis G, Michalas S. Endometriosis and reproductive disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:247-254.
7. Hasson H. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med.* 1976;16:135-138.
8. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2006;2:1101-1102.
9. Schultes G. Classification of endometriosis. *Wien Med Wochenschr.* 1999;149:361-365.
10. Hughes E, Fedorkow D, Collins J. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 1993;59:963-970.
11. Check J. The association of minimal and mild endometriosis without adhesions and infertility with therapeutic strategies. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30:35-39.
12. Cottreau C, Ness R, Modugno F, Allen G, Goodman M. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5142-5144.
13. Adamson G, Pasta D. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Metaanalysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1488-1505.
14. Guzick D, Silliman N, Adamson G, Buttram V, Canis M, Malinak L, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometrio-

- sis. *Fertil Steril*. 1997;67:822-829.
15. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med*. 1997;337:217-222.
 16. Dmowski W, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril*. 1995;63:555-562.
 17. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2005;84:1574-1578.
 18. Olivennes F, Feldberg D, Liu H, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: A stage by stage analysis -the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64:392-398.
 19. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive D, Jones E. The effect of endometriosis on implantation: Results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril*. 1996;65:603-607.
 20. Pal L, Shifren J, Isaacson K, Chang Y, Leykin L, Toth T. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1998;15:7-31.
 21. Cheewadhanaraks S. Comparison of fecundity after second laparotomy for endometriosis to in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:361-366.
 22. Dokras A, Olive D. Endometriosis and assisted reproductive technologies. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:687-698.
 23. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76:1-10.
 24. Omland A, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldereid N, Bjercke S, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod*. 2005;20:722-727.
 25. Burns W, Schenken R. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:586-610.
 26. Kusuhara K. Luteal function in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:274-277.
 27. Ordi J, Creus M, Casamitjana R, Cardesa A, Vanrell J, Balasch J. Endometrial pinopode and alphavbeta3 integrin expression is not impaired in infertile patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2003;20:465-473.
 28. Thomas E, Lenton E, Cooke I. Follicle growth patterns and endocrinological abnormalities in infertile women with minor degrees of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:852-858.
 29. Hynes R. Integrins: Versatility, modulation, and signalling in cell adhesion. *Cell*. 1992;69:11-25.
 30. Reddy K, Mangale S. Integrin receptors: The dynamic modulators of endometrial function. *Tissue Cell*. 2003;35:260-273.
 31. Lessey B, Castelbaum A, Sawin S, Buck C, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:643-649.
 32. Florio P, Severi FM, Luisi S, Ciarmela P, Calonaci G, Cobellis L, et al. Endometrial expression and secretion of activin A, but not follistatin, increase in the secretory phase of the menstrual cycle. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10:237-243.
 33. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman A. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:152-156.
 34. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: Matched case-control study. *Fertil Steril*. 2000;74:31-34.
 35. Brosens I, Koninckx P, Corveleyn P. A study of plasma progesterone, oestradiol-17 β , prolactin and LH levels, and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85:246-250.
 36. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometriosis on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1998;13:3203-3205.
 37. Portuondo J, Pena J, Otaola C, Echanojauregui A. Absence of ovulation stigma in the conception cycle. *Int J Fertil*. 1983;28:52-54.
 38. Omland A, Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Abyholm T, Tanbo T. Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod*. 2001;16:2587-2592.
 39. Haritha S, Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;81:287-292.
 40. Bancroft K, Vaughan C, Elstein M. Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility. *Clin Endocrinol*. 1992;36:177-181.
 41. Tanaka T, Umesaki N, Mizuno K, Fujino Y, Ogita S. Anti-endometrial IgM autoantibodies in endometriotic patients: A preliminary study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2000;27:133-137.
 42. Hatayama H, Imai K, Kanzaki H, Higuchi T, Fujimoto M, Mori T. Detection of antiendometrial antibodies in patients with endometriosis by cell ELISA. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35:118-122.
 43. Lucena E, Cubillos J. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. *J Reprod Med*. 1999;44:458-464.

44. Martinez S, Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Vilella R, et al. Immunological factors in endometriosis-associated reproductive failure: Studies in fertile and infertile women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12:1794-1799.
45. Wang Y, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril.* 1997;68:826-830.
46. Hill J, Faris H, Schiff I, Anderson D. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;50:216-222.
47. Keenan J, Chen T, Chadwell N, Torry D, Caudle M. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34:381-385.
48. Muscato J, Haney A, Weinberg J. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: A possible cause of infertility in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 144: 503-510.
49. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36:235-237.
50. Awadalla S, Friedman C, Haq A, Roh S, Chin N, Kim M. Local peritoneal factors: Their role in infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1207-1214.
51. Sharma R, Wang Y, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on sperm motion characteristics and acrosome reaction. *Int J Fertil Womens Med.* 1999;44:31-37.
52. Qiao J, Yeung W, Yao Y, Ho P. The effects of follicular fluid from patients with different indications for IVF treatment on the binding of human spermatozoa to the zona pellucida. *Hum Reprod.* 1998;13:128-131.
53. Taketani Y, Kuo T, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:265-270.
54. Gomez-Torres M, Acien P, Campos A, Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Hum Reprod.* 2002;17:777-781.
55. Wu M, Chen S, Chao K, Chen C, Yang Y, Ho H. Mouse embryo toxicity of IL-6 in peritoneal fluids from women with or without endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:7-11.
56. Tzeng C, Chien L, Chang S, Chen A. Effect of peritoneal fluid and serum from patients with endometriosis on mouse embryo in vitro development. *Chung Hua i Hsueh Tsa Chih -Chin Med J.* 1994;54:145-148.
57. Furukubo M, Fujino Y, Umesaki N, Ogita S. Effects of endometrial stromal cells and peritoneal fluid on fertility associated with endometriosis. *Osaka City Med J.* 1998;44:43-54.
58. Karim S, Hillier K. Prostaglandins in the control of animal and human reproduction. *Br Med Bull.* 1979;35:173-180.
59. Chang F, Chou H, Soong Y, Chang M, Lee C, Lai Y. Efficacy of isotopic $^{13}\text{CO}_2$ laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: A life table cumulative pregnancy rates study. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4:219-223.
60. Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: A cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77:101-105.
61. Pittaway D, Vernon C, Faye J. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;50:711-715.
62. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan J, Ramon O, Gutierrez G, Rodriguez F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril.* 1995;63:34-38.
63. Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez G, Pijoan J, Ramon O, Rodriguez F. Endometriosis and spontaneous abortion rate: A cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77:101-105.
64. Witz C, Burns W. Endometriosis and infertility: Is there a cause and effect relationship? *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:2-11.
65. Candiani G, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56:230-234.

Correspondencia a:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil,
Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro.
Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.
Teléfono: 0416-7627889.
E-mail: sippenbauch@medscape.com