

Endometriosis e infertilidad. Aspectos básicos para el abordaje inicial

Ángela Patricia Caicedo Goyeneche¹, Amanda Mantilla², Paula Camila Godoy Villamil³, Stephanie Patricia Paba Rojas³, Dannia Rosas Pabón³

Resumen

Introducción. La asociación entre endometriosis e infertilidad está claramente definida en la literatura, establecer la relación fisiopatológicas entre estas enfermedades dado el impacto que generan en la calidad de vida es un tema de interés en ginecología. Esta revisión busca entender los mecanismos fisiopatológicos de la endometriosis asociada a infertilidad, con el fin brindar al lector herramientas para comprender

esta enfermedad, su abordaje inicial y las posibilidades terapéuticas que puede ofrecer a estas pacientes de acuerdo con la evidencia disponible.

Material y métodos. Se realizó una revisión sistemática de artículos de revisión y ensayos clínicos en bases de datos como PubMed, UpToDate, Medline, ProQuest, Cochrane. Además, se revisaron las actualizaciones en el tema de entidades como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE).

Resultados. De los 611 artículos encontrados se excluyeron 554 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 57 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

Conclusiones. La fisiopatología de la endome-

1. Residente de Ginecología & Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia
2. Médico Especialista en Ginecología & Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander, Docente titular de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
3. Residente de Ginecología & Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
4. Estudiante de pregrado V año de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
5. Estudiante de pregrado V año de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

Ángela Patricia Caicedo Goyeneche: 0000-0002-5089-8272

Amanda Mantilla

Paula Camila Godoy Villamil: 0000-0002-7764-8660

Stephanie Patricia Paba Rojas: 0000-0002-0777-1188

Dannia Rosas Pabón: 0000-0002-5584-9883

Correo electrónico: drosas852@unab.edu.co

Recibido: 5/12/2021 Aceptado: 2/3/2022

triosis aún no es del todo clara, sin embargo, los avances en materia han permitido comprender mejor esta patología y su relación con infertilidad. Es importante realizar diagnósticos oportunos y abordajes terapéuticos apropiados, de acuerdo a las condiciones clínicas, deseos y posibilidades de las pacientes y su entorno.

Palabras claves: Endometriosis, infertilidad, factores de riesgo, cirugía, tecnología de reproducción asistida, inseminación intrauterina, fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoides

of this review. This article is based on 57 articles that met the search criteria and were registered in indexed journals.

Conclusions. The pathophysiology of endometriosis is still not entirely clear, however, advances in the field have allowed a better understanding of this pathology and its relationship with infertility. It is important to carry out timely diagnosis and appropriate therapeutic approaches, according to the clinical conditions, wishes and possibilities of the patients and their environment.

Key words: Endometriosis, infertility, risk factors, surgery, assisted reproductive technology, intrauterine insemination, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection.

Abstract

Introduction. The association between endometriosis and infertility is clearly defined in literature, establishing the pathophysiological relationship between these diseases given the impact they generate on quality of life is a topic of interest in gynecology. This review seeks to understand the pathophysiological mechanisms of endometriosis associated with infertility, in order to provide the reader with tools to better understand this disease, its initial approach and the therapeutic possibilities that it can offer to these patients according to the available evidence.

Material and methods. A systematic review of review articles and clinical trials was carried out in databases such as PubMed, UpToDate, Medline, ProQuest, Cochrane. In addition, updates on the subject of entities such as the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), National Institute of Health and Care Excellence (NICE) were reviewed.

Results. Of the 611 articles found, 554 were excluded due to duplication or because they did not meet the inclusion criteria or the objectives

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una de las áreas de mayor estudio en ginecología en los últimos años al ser una entidad causante de dolor pélvico crónico e infertilidad, con gran impacto en la calidad de vida de las pacientes. Su diagnóstico requiere la visualización directa de las lesiones a través de procedimientos quirúrgicos confirmados o no con el resultado histopatológico¹, sin embargo, existen características clínicas que orientan al diagnóstico y permiten su manejo previo a la progresión de síntomas. Es importante resaltar su asociación con infertilidad: La prevalencia de endometriosis en mujeres infériles alcanza el 50% y llega hasta 80% en mujeres con infertilidad inexplicada.²

Esta revisión busca establecer los factores fisiopatológicos que sustentan la asociación entre estas dos entidades para comprender mejor el grado de afección, abordaje y manejo adecuado de esta patología en pro de mejorar la calidad de vida de es-

tas pacientes, en especial aquellas en edad reproductiva y con deseos de concepción, y quienes no lograrlo se asocia a un impacto negativo en su salud, incluyendo su salud mental.³

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de la búsqueda activa de artículos de revisión y ensayos clínicos en las bases de datos PubMed, Medline, ProQuest, Cochrane y UpToDate. Además, se revisaron las actualizaciones en el tema de entidades como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), Colegio americano de ginecología y obstetricia (ACOG), Federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE). Se incluyeron artículos en español e inglés. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos Mesh: endometriosis, infertility, risk factors, surgery assisted reproductive technology, intrauterine insemination, in vitro fertilization e intracytoplasmic sperm injection.

RESULTADOS

De la búsqueda realizada se obtuvieron 611 artículos de los que se excluyeron 554 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 57 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

DISCUSIÓN

Definiciones y epidemiología

La endometriosis es una enfermedad cró-

nica, benigna, de tipo inflamatorio y dependiente de estrógenos caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina.⁴ Estas lesiones se localizan típicamente en pelvis, pero pueden ubicarse en múltiples sitios, incluidos intestino, diafragma, cerebro y cavidad pleural.⁵ El tejido endometrial ectópico y el proceso inflamatorio subsecuente se manifiestan principalmente como dolor pélvico crónico e infertilidad.⁶ La prevalencia de endometriosis es incierta, sin embargo, diversos estudios poblacionales han encontrado que varía entre el 0.8% al 10% en mujeres en edad reproductiva, es decir aproximadamente 176 millones de mujeres en todo el mundo.^{1,7,8}

Es difícil establecer el diagnóstico de esta patología ya que es requisito la visualización quirúrgica de las lesiones, que pueden confirmarse o no con el reporte histopatológico. Además, existe un periodo de retraso diagnóstico de hasta 7 años secundario a la presentación clínica variable de esta enfermedad: en etapas iniciales hasta 7% de las pacientes pueden ser asintomáticas y el diagnóstico se realiza en procedimientos quirúrgicos abdominales por causas no relacionadas e incluso procedimientos no ginecológicos; otro grupo de pacientes son diagnosticadas por estudios de dolor pélvico crónico o infertilidad.

Casi dos tercios de las pacientes afectadas por esta patología son adolescentes, en las que las manifestaciones clínicas más frecuentes son la dismenorrea y el dolor pélvico crónico, en la mayoría de casos refractarios a manejo analgésico con antiinflamatorios no esteroideos. La prevalencia de endometriosis en adolescentes con dolor pélvico crónico varía entre 25 al 50%, y hasta 75% de las adolescentes que no responden a trata-

miento médico ante la clínica de dolor.⁹

La infertilidad se define como la incapacidad de concepción de una pareja después de 12 meses de relaciones sexuales regulares (mínimo 3 veces por semana) sin uso de métodos anticonceptivos en mujeres menores de 35 años, y después de 6 meses en aquellas pacientes de 35 años o más.¹⁰ Su prevalencia oscila entre 9 al 18% de la población general y requiere la implementación de técnicas de reproducción asistida (TRA). Según el informe nacional de la Sociedad para Tecnología en reproducción asistida, en 2017 se iniciaron cerca de 248,086 ciclos para recuperación, descongelación de óvulos y transferencia de embriones congelados,¹¹ lo que demuestra un aumento progresivo en la población que se somete a dichos procedimientos en búsqueda de una concepción exitosa.

La asociación entre endometriosis e infertilidad es irrefutable: la prevalencia de endometriosis en mujeres con infertilidad llega hasta un 50% y alcanza 80% en mujeres con infertilidad inexplicada. Las tasas de fecundidad reducida en este grupo poblacional oscilan entre el 20-25% vs. 2-10% en mujeres sanas en edad reproductiva.^{2,13} Reconocer la asociación entre estas dos entidades es importante dadas las complicaciones asociadas, entre ellas, aumento significativo en tasas de trastornos psiquiátricos, riesgo de cáncer de mama y ovario, aumento en reportes de cáncer de endometrio, disfunción metabólica y riesgo cardiovascular.¹²

Factores de riesgo asociados

Los factores de riesgo tenidos en cuenta a través de los diversos estudios hasta el momento incluyen: exposición prenatal a dietilbestrol, bajo peso al nacer, menarquia temprana, menopausia tardía, ciclos menstrua-

les cortos (asociados a mayor tiempo de exposición a estrógenos), nuliparidad, sangrado menstrual abundante, obstrucción al flujo menstrual, índice de masa corporal disminuido y el consumo de carnes rojas y grasas trans. Se ha determinado una mayor incidencia de endometriosis en mujeres de raza blanca y asiáticas en comparación con mujeres hispanas o afrodescendientes.^{2,8,14,15} Recientemente se ha descrito la exposición a abuso físico o sexual severo en la niñez o adolescencia como un factor de riesgo, según Harris et all, las mujeres con abuso crónico severo de múltiples tipos tienen un riesgo del 79% de endometriosis confirmada por laparoscopia (IC95%: 1,44 - 2,22).¹⁶

Se reconocen como factores protectores la multiparidad, intervalos prolongados de lactancia materna, la menarquia tardía (definida como menarquia después de los 14 años), y el consumo de frutas, verduras y ácidos grasos omega 3 de cadena larga.^{17,18} Estos factores se presentan durante distintas etapas de la vida de la mujer tal como se especifica en la Figura 1.

Patogenia

Uno de los primeros autores en reconocer esta patología fue Sampson en 1927, quien describió la endometriosis como la presencia de implantes ectópicos menstruales que llegaban a cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio.¹⁹ Desde entonces se han propuesto múltiples teorías para comprender mejor la enfermedad y lograr un enfoque terapéutico asertivo, sin embargo, los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad aún no son del todo claros.

Las teorías etiológicas aceptadas actualmente sugieren una interacción genética y ambiental, la existencia de polimorfismos

genéticos que podrían aumentar el riesgo de la enfermedad y alteraciones importantes en el sistema inmunológico, incluyendo los factores ambientales como la exposición a toxinas ambientales, que permitiría la persistencia de implantes endometriósicos en el revestimiento peritoneal.^{4,20} De manera breve se describirán cada uno de los factores patogénicos hasta el momento estudiados enfatizando en aquellos asociados a infertilidad.

Teoría de la implantación: describe la existencia de flujo retrógrado a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal que genera la mezcla de sangre producto de la menstruación y tejido endometrial. Brosens y Benagiano plantearon que el primer episodio de flujo retrógrado sucede al nacer cuando ocurre sangrado por depravación hormonal que asociado al cierre del orificio cervical interno y al espesor del moco cervical, no puede drenar de forma normal hacia exterior y pasa a cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio para generar implantes ectópicos que permanecerán inactivos hasta la producción de hormonas sexuales en la pubertad.²¹ Estos implantes generan reacciones inflamatorias que se cronifican y provocan adherencias pélvicas, dolor e infertilidad.⁷

Teoría celómica: descrita como la metaplasia celómica, en la cual células residuales de la migración embrionaria del conducto Müller mantienen la capacidad de convertirse en lesiones endometriósicas bajo la influencia de estrógenos. Aquí se describen además los procesos metaplásicos inducidos por sustancias químicas disruptoras endócrinas que generan transformación de tejido peritoneal normal a tejido endometrial ectópico. Algunos investigadores sugieren que las células madre progenitoras extrauterinas deri-

vadas de médula ósea son posibles fuentes de tejido endometriósico ectópico, esto explicado por que estas células poseen un fenotipo denominado “más agresivo” con mayor potencial de proliferación e invasión, intensificado por los procesos inflamatorios locales.^{2,22}

Teoría de la metástasis benigna: describe que la presencia de implantes endometriales en tejido peritoneal o fuera de él, se producen por diseminación de células endometriales por vías hematógenas o linfáticas. Esta teoría fue demostrada tras la identificación de flujo linfático desde el cuerpo uterino hacia ovarios que sería fundamental en la endometriosis ovárica, y el hallazgo de tejido endometrial en 6 al 7% de las pacientes sometidas a linfadenectomía. Esta teoría también explica la presencia de tejido endometrial ectópico en estructuras fuera de la pelvis como hueso, pulmón y cerebro.^{23,5} A partir de estas teorías surgen procesos asociados al desarrollo de la patología, como se demuestra en la Figura 2.

Procesos fisiopatológicos asociados al desarrollo de endometriosis e infertilidad

Las lesiones endometriósicas superficiales y profundas se mantienen mediante mecanismos que interactúan de forma estrecha para facilitar el desarrollo de la enfermedad y las manifestaciones clínicas asociadas, entre ellas la infertilidad.

Enfermedad inflamatoria: en la endometriosis aumentan las concentraciones de células inflamatorias en cavidad peritoneal, esto predispone inicialmente a una reacción inflamatoria aguda que se asocia a reclutamiento y activación de subconjuntos de linfocitos T helper tipo 1, que contribuyen a la formación de adherencias peritoneales, y

linfocitos T reguladores.²⁴ Posteriormente incrementa la secreción de macrófagos activados, la producción de una proteína similar a la haptoglobina que se une a macrófagos y reduce su capacidad fagocítica, y hay un considerable aumento en la producción de IL-6 que en concentraciones elevadas inhibe la motilidad de los espermatozoides. La presencia del factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1b, IL-6 e IL-8 contribuye al daño espermático. También se ha descrito en pacientes infértiles con endometriosis un incremento notorio en la producción de enzima metabolizadora de AMPc y citocinas reguladas por fosfodiesterasa 4 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, IL1B, TNFA).^{7,13} Se ha demostrado la existencia de una producción marcadamente aumentada de citocinas pertenecientes a la respuesta inflamatoria tipo I (CXCL10, IFN- α y TNFA) y tipo II (IL4, IL5 e IL13), así como citocinas con funciones en la migración de monocitos y macrófagos en el sitio inflamatorio (CCL2, CCL3, CCL4 y CCL5) por células endometriales eutópicas no inmunes, lo que sugiere un estado denominado "nicho inflamatorio hiperactivo" en la ecología endometrial de pacientes con infertilidad, generando finalmente un endometrio hostil para la implantación embrionaria.²⁴ Además, el estrés oxidativo, las prostaglandinas y las citocinas pueden interferir con la interacción entre espermatozoides y ovocitos, afectar el desarrollo del embrión y dificultar la implantación.²⁵

Supervivencia de las células endometriales: se logra a través de la sobreregulación del gen antiapoptótico BCL-2 en endometrio eutópico y ectópico de mujeres afectadas. La disminución de la apoptosis contribuye al aumento de la proliferación de las células endometriales. Adicionalmente, se ha docu-

mentado pérdida de heterocigosidad y mutación somática del gen supresor de tumores PTEN en el 56% de las mujeres con endometriosis y el 21% de los quistes endometriales solitarios del ovario; y la existencia de procesos de metilación aberrante del ADN de los promotores de genes cuyos productos son críticos para la respuesta normal ante el influjo progestágenico a nivel endometrial. En estas pacientes también son conocidos los factores asociados a resistencia a la progesterona, característica de los implantes ectópicos, y que sugieren desempeñar un papel en la disfunción ovárica y tubárica.^{4,26} Según Nyholt et al., la endometriosis es un "trastorno ginecológico hereditario dependiente de hormonas", en su estudio se han identificado cinco nuevos loci relacionados con el riesgo de desarrollar endometriosis, todos ellos asociados con la vía de esteroides sexuales, así se estableció la importancia de un locus de susceptibilidad en las regiones del cromosoma 10q26 y 7p15 asociado al desarrollo de esta entidad.⁷

Dependencia a estrógenos y resistencia a progesterona: la alteración hormonal influye en la capacidad de las células endometriales de adherirse al mesotelio, además de evitar el aclaramiento inmunomediado secundario a la expresión aumentada de la enzima aromatasa en dichas células, esto incrementa las concentraciones de prostaglandina E2. Adicionalmente, estas células presentan patrones de resistencia a la progesterona con desregulación de genes sensibles a esta hormona que implica eventos de transición incompleta desde la fase proliferativa a secretora, implicados en la supervivencia de las células endometriales eutópicas, la implantación del endometrio refluído y parte de la fisiopatología asociada a la infertilidad.²⁷

Adhesión, invasión de las células endome-

triales, evasión del aclaramiento inmunológico: la endometriosis es un trastorno benigno, sin embargo el proceso de adhesión a la superficie de las células mesoteliales del peritoneo comparte características de malignidad; para ello se han descrito diversos aspectos a tener en cuenta: una condición hereditaria o adquirida del peritoneo puede predisponer a la inserción e invasión transmesotelial por células endometriales refluidas, explicando que un mesotelió intacto actúa como una barrera protectora, mientras que uno lesionado facilita la implantación de las células endometriales al expresar diversas citoquinas pro inflamatorias y factores de crecimiento y presentar un desequilibrio entre metaloproteinasas e inhibidores tisulares de metaloproteinasas que contribuyen a la ruptura de la matriz y la invasión celular. Al mismo tiempo, las células endometriales eutópicas adquieren la capacidad de evadir al sistema inmune a través alterar funciones propias de las células asesinas naturales (NK) secundario a la expresión en dichas células de moléculas de adhesión celular 1 (ICAM-1), brindándoles un estado inmunológico privilegiado.²⁸

Neuroangiogénesis, vasculogénesis y crecimiento lesional: dado que el microambiente peritoneal es relativamente avascular en comparación con el endometrio eutópico, es necesario un abundante suministro vascular para el desarrollo y el sustento de las lesiones endometriósicas, esto se logra mediante procesos de neoangiogénesis y reclutamiento capilar. Las lesiones endometriósicas además generan procesos neuroangiogénicos que contribuyen a las manifestaciones clínicas de dolor. Estos procesos son mediados por citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-8 que facilitan la expresión del factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF), angiotensina, factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor inhibidor de la migración de macrófagos y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que tiene acción anti apoptótica y podría mejorar la supervivencia celular.^{29,30}

La interacción entre estos factores descritos culmina en la génesis de la infertilidad asociada a endometriosis, los procesos inflamatorios intraperitoneales crónicos relacionados, y la formación de adherencias pélvicas que pueden obliterar el fondo de saco uterino o distorsionar marcadamente la anatomía pélvica resultando en infertilidad secundaria a la oclusión de los ostium tubáricos, que compromete el paso de los espermatozoides y se agrava aún más por la inclusión de los ovarios en adherencias. El proceso inflamatorio local a través de la secreción de citoquinas está implicado en una respuesta ovárica reducida en los folículos adyacentes a los endometriomas, la inhibición en la motilidad de los espermatozoides, e incluso se ha demostrado que contribuyen al daño del ADN espermático.^{7,31}

La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico contribuye a la infertilidad en pacientes que presentan una fase folicular prolongada, niveles bajos de estradiol sérico y disminución en la concentración máxima de hormona luteinizante, esto genera una foliculogénesis alterada, disminución en la calidad de los ovocitos y/o reducción en la receptividad endometrial. La disminución de receptores de progesterona en el endometrio puede causar resistencia a la progesterona con aumento de la actividad estrogénica que induce respuestas inflamatorias en el tejido endometriósico. Los folículos sufren un proceso de luteinización, pero no se rompen y no se libera el óvulo, una condición denominada síndrome del folículo no roto lu-

teinizado (LUF) que contribuye a la patogenia. También hay alteraciones estructurales en el tejido ovárico periférico de un endometrioma como menor densidad folicular, mayor fibrosis y pérdida del estroma cortical específico que alteran la peristalsis útero-tubárica y afectan el transporte de gametos y embriones.^{28,32} (Tabla 1).

Tabla 1.

Resumen causas de reducción de la fertilidad en mujeres con endometriosis.

Posibles causas de la reducción de la fertilidad en mujeres con endometriosis
Adherencias
Inflamación intraperitoneal crónica
Foliculogénesis alterada
Folículo no roto luteinizado
Defectos de la fase lútea
Resistencia a la progesterona
Efectos perjudiciales sobre los espermatozoides
Anticuerpos anti-endometriales
Motilidad disfuncional útero tubárica

Modificado de: Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017; 96(6):659–67.

Enfoque clínico y diagnóstico de la paciente con endometriosis e infertilidad

El dolor es una de las manifestaciones cardinales en la endometriosis, siendo la dismenorrea el síntoma más reportado (cerca del 62% de las pacientes), seguido de dolor pélvico crónico (57%), dispareunia profunda (55%), molestias intestinales cíclicas (48%), infertilidad (40%) y dismenorrea incapacitante (28%).³³ Revisaremos el abordaje inicial de la paciente con deseos de fertilidad no sin antes mencionar que el diagnóstico clínico de endometriosis es difícil por lo inespecífico de los síntomas, sin embar-

go, la historia clínica, los síntomas referidos, los hallazgos a exploración física como dolor al examen pélvico, palpación de masas anexiales o nódulos en fondo de saco posterior,^{2,14} y los paraclínicos ayudan a orientar el diagnóstico. Las alteraciones en laboratorio que se han descrito incluyen incremento en los niveles de CA125 sérico, que actualmente no se recomienda para el diagnóstico por su baja sensibilidad y especificidad —de acuerdo con las guías de manejo de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología—, ni tampoco para el seguimiento, según sugiere el club italiano de endometriosis.³⁴ Según un metaanálisis realizado por Cochrane, no existe ningún biomarcador que cumpla criterios para ser empleado en el diagnóstico de esta entidad.³⁵

Dentro de las técnicas de imagen, hallazgos en ecografía pélvica como quistes ováricos y nódulos vesicales y del tabique recto vaginal sugieren endometriosis. Esta es una herramienta costo-efectiva con alta sensibilidad (91%) y especificidad (98%) en el diagnóstico de endometriosis con componente rectal y afección intestinal. La resonancia nuclear magnética adquiere especial importancia en los casos de sospecha de lesiones profundas o intrapélvicas. Finalmente, la comprobación histopatológica de muestras obtenidas generalmente por procedimientos invasivos, como la cirugía laparoscópica, y en especial la visualización directa, son los pilares en el reconocimiento de las lesiones.^{27,36}

De acuerdo a los hallazgos laparoscópicos se pueden identificar las diferentes lesiones que caracterizan este proceso patológico y que varían en la forma de presentación: desde lesiones pequeñas como siembras peritoneales u ováricas, hasta lesiones nodulares subperitoneales con invasión a estructu-

ras aledañas como intestino, quistes intraováricos que están asociados a disminución de la fertilidad, o lesiones más extensas como adherencias pélvicas con mayor asociación a infertilidad. Es así como puede ser dividida en diferentes entidades: endometriosis superficial a nivel de serosas, endometrioma y endometriosis profunda, con nódulos de más de 5 mm en el espesor de la estructura involucrada.³⁷

Según la *American Fertility Society* (AFS) y la *American Society of Reproductive Medicine* existe un sistema de clasificación que se basa en el tamaño de la lesión, su ubicación y la extensión de las adherencias, y considera 4 etapas, de mínimo a severo, en donde: el **Estadio I** (mínima, 1-5 puntos) presenta pocas manchas endometriales superficiales o adherencias; el **Estadio II** (leve, 6-15 puntos) presenta solo algunas lesiones peritoneales profundas o combinadas con lesiones y películas adherentes; el **Estadio III** (moderado, 16-40 puntos) presenta endometrioma solo o combinado con endometriosis superficial o profunda y/o adherencias densas; y el **Estadio IV** (grave, > 40 puntos) presenta solo el endometrioma ovárico bilateral y/o adhe-

rencias densas que pueden obliterar parcial o completamente la pelvis menor. La gravedad de la enfermedad de acuerdo con este sistema no se correlaciona con la gravedad y la ubicación de los síntomas.^{2,38} (Tabla 2).

¿A quién y qué estudios solicitar?

Una vez establecido lo anterior se procede a evaluar a la pareja con deseos de concepción, teniendo en cuenta para esto a las pacientes con sospecha clínica o ecográfica de endometriosis, aquellas con diagnóstico quirúrgico de endometriosis, pacientes con cirugías iterativas, endometriosis recurrente o reincidente. La infertilidad puede ser causada únicamente por endometriosis o por endometriosis combinada con otros factores, tanto masculinos como femeninos,^{31,39} y por ello dentro del estudio inicial de estas pacientes se debe tener en cuenta los siguientes paraclínicos de extensión como en cualquier pareja infértil que no padece de endometriosis:

- Laboratorio hormonal basal con FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, glucemia, insulínemia, Ca125 y hormona antimulleriana.

Tabla 2.

Clasificación de endometriosis según la *American Fertility Society* (AFS) y *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM).

Estadio I (mínimo):	Estadio II (leve):
1 - 5 puntos Lesiones superficiales Comúnmente en las paredes pélvicas o en el saco de Douglas	6 - 15 puntos Lesiones superficiales Algunas lesiones profundas (infiltración > 5 mm por debajo de la superficie peritoneal)
Estadio III (moderado):	Estadio IV (severo):
16 - 40 puntos Incluye endometrioma Incluye adhesiones menores (a menudo entre la pared uterina y ovárica)	> 40 puntos Adhesiones severas con compromiso de intestino y/o vejiga Daño severo al saco de Douglas

Modificado de: Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Prim, 2018; 4(1).

- Cultivos de flujo y serología de pareja para ETS, hepatitis, toxoplasma, CMV, rubéola y VIH.
- Ecografía basal con conteo de folículos antrales.
- Histerosalpingografía.
- Evaluación andrológica con espermograma y evaluación de morfología
- Es recomendable una entrevista psicológica para evaluar el impacto de la enfermedad sobre el deseo de gestación y eventualmente brindar apoyo desde esta área.²⁹

Una vez descartadas otras causas y en quienes la impresión diagnóstica definitiva sea endometriosis asociada a infertilidad, procedemos a considerar de forma individualizada la realización de una laparoscopia al inicio de la evaluación, con el fin de lograr la identificación y posterior extirpación de los focos endometriósicos y las adherencias, mientras se evita el tratamiento médico empírico potencialmente ineficaz o innecesario, como la inducción de la ovulación.³¹ Lo anteriormente descrito dependerá de la disponibilidad del medio y del análisis óptimo e individualizado de cada caso.

Según los hallazgos se procede a establecer el grado de compromiso de acuerdo con la clasificación de la AFS. Sin embargo, existe una segunda clasificación más reciente denominada *Endometriosis Fertility Index* (EFI) que permite determinar el tratamiento adecuado para cada paciente y el tiempo empleado para ello, y es predictor de la tasa de embarazo espontáneo luego de la laparoscopia. Su importancia radica en que a diferencia de la clasificación de la AFS tiene en cuenta otros elementos del estudio de infertilidad, como edad, noción de infertilidad primaria o secundaria, la duración de la infertilidad, y también la funcionalidad de los

órganos pélvicos después de la cirugía. Esto aporta una evaluación probabilística de los resultados de la cirugía de la endometriosis.⁴⁰

A través de la puntuación EFI se ha establecido cuál tratamiento reproductivo posoperatorio es el apropiado para cada paciente, ya que en puntuaciones de EFI más altas se podría aconsejar la búsqueda espontánea del embarazo teniendo en cuenta que en pacientes con score de 8 a 10 el porcentaje de embarazo es del 60% a los 2 años, cuando se trata de pacientes con una infertilidad secundaria de menos de 2 años con una endometriosis leve y ausencia de adherencias. En los peores casos, en los que el score EFI es menor de 4, se debería aconsejar algún tipo de tratamiento de fertilidad asistida de alta complejidad al no observarse embarazos espontáneos en este grupo, el resultado no supera el 10-15% a los 2 años. En el caso medio, EFI de 4 a 7, el resultado es de aproximadamente 30-40% de embarazos (no de partos) a los 2 años.^{2,36,40}

Enfoque terapéutico

A continuación se describen aspectos básicos del enfoque terapéutico de estas pacientes sin ahondar en el tema, dado que no es el objetivo de esta revisión, sin embargo, se debe tener en cuenta que este tipo de patologías requieren un manejo multidisciplinario, del que haga parte un especialista en fertilidad.¹ Se reconocen tres modalidades de manejo para estas pacientes entre los que se incluyen el manejo médico, cirugía y TRA.

Manejo médico: se propone la estimulación del crecimiento folicular, los niveles de progesterona lútea (para compensar la resistencia asociada a la progesterona) y la

ovulación, con citrato de clomifeno en monoterapia o combinado con inseminación intrauterina; la terapia combinada ha mostrado mejores tasas de fecundidad en mujeres con endometriosis en etapa temprana. Otra opción, es el uso de gonadotropinas, sin embargo tienen mayor riesgo de inducción de gestaciones múltiples. Recientemente se han descrito los inhibidores de la aromatasa para la estimulación del folículo aunque no se tiene documentación de su eficacia.^{31,41}

Se ha demostrado que la supresión de la ovulación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, progestágenos, danazol o anticonceptivos orales no mejora la fertilidad en mujeres con endometriosis, de hecho, estos tratamientos parecen posponer el embarazo e implican efectos secundarios, por lo que no se recomienda su uso.^{1,42} No existe evidencia de alta calidad que demuestre la utilidad de ninguno de los manejos médicos pre o post operatorios cuando el objetivo es mejorar fertilidad, por lo tanto, no se recomiendan los tratamientos médicos coadyuvantes a la cirugía (I-A).²⁹

Cirugía: al considerar la eficacia del tratamiento quirúrgico, se deben tener en cuenta el estadio de la enfermedad y los resultados en comparación con tratamientos alternativos.

En endometriosis mínima-leve sin anatomía disruptiva el objetivo de la cirugía es destruir o eliminar todos o la mayoría de los implantes endometriósicos. La tasa de fecundidad mensual y la probabilidad acumulada a 36 semanas de tener un embarazo aumentaron de 2,4% y 17,7%, respectivamente, después de la laparoscopia diagnóstica a 4,7% y 30,7% después de la cirugía laparoscópica.⁷ Según estos hallazgos se ha cuestionado si una probabilidad acumulada del 30% de un embarazo durante 36 semanas justifica el

tratamiento quirúrgico, cuando un solo intento de fertilización *in vitro* (FIV) u otras TRA tienen una tasa de éxito similar.⁴³ Se deben considerar costos, edad del paciente y otras características individuales. Algunos autores no recomiendan cirugía en pacientes con endometriosis peritoneal superficial salvo en aquellos casos en los que el dolor moderado a severo es la principal manifestación clínica y en aquellas pacientes que prefieren buscar concepción sin el uso de TRA.³⁴

En la endometriosis moderada y grave el objetivo de la cirugía es restaurar la anatomía normal de la pelvis y extirpar endometriomas grandes. En casos en los que un procedimiento quirúrgico pueda ser llevado a cabo, muchas de las series publicadas reflejan la experiencia de centros altamente especializados en la cirugía de endometriosis, con lo que las cifras que arrojan resultan probablemente en una sobreestimación de los beneficios de la cirugía. Tratando de estimar el beneficio neto, los autores reportan una tasa de gestación tras cirugía alrededor del 25%.⁴⁴ La literatura describe amplio beneficio en este grupo de pacientes con TRA, en donde se ha descrito la práctica de la fecundación *in vitro*, incluida la estimulación ovárica controlada, la punción ovárica para la recogida de ovocitos y la transferencia de embriones debido a la buena tolerancia al procedimiento, bajas tasas de complicaciones y efectos secundarios, en especial la no progresión de la enfermedad.⁴⁵

Realizar procedimientos quirúrgicos repetidos no mejora la fertilidad, y la lisis agresiva de adherencias se acompaña de la formación de nuevas adherencias que pueden alterar el funcionamiento de las trompas y por ende la captación de los óvulos. Se considerará cirugía solamente en casos en los que los síntomas sean persistentes, en espe-

cial el dolor intenso.^{46,47} Las recomendaciones se deben individualizar para optar por la opción terapéutica más beneficiosa para la paciente.

Por otra parte, el abordaje terapéutico del endometrioma sigue siendo un desafío, lo principal es considerar la condición clínica de la paciente con el propósito de aliviar el dolor, mejorar la fertilidad o ambos. En las últimas décadas la cirugía ha sido el tratamiento de elección, aunque evidencia reciente muestra que la escisión quirúrgica puede reducir la reserva ovárica y posteriormente afectar la concepción, por lo que su manejo es controvertido.^{48,49}

Se debe considerar que posterior a resección quirúrgica los niveles séricos de hormona antimulleriana disminuyen, y la ovulación espontánea se reduce al igual que la respuesta a la hiperestimulación ovárica ya que la respuesta ovárica es crucial para el éxito de una FIV, es por ello que se ha considerado que la escisión quirúrgica de endometriomas pequeños (menos de 4 cm de diámetro) antes de la FIV se asocia con necesidad de mayores cantidades de gonadotropinas, niveles más bajos de estrógenos periféricos, menor número de folículos y menor número de ovocitos recuperados, pero sin efecto sobre las posibilidades de embarazo, por ello actualmente se desaconseja la escisión de pequeños endometriomas antes de la FIV, especialmente en caso de cirugía repetitiva o quistes bilaterales. La evidencia sobre técnicas quirúrgicas nuevas más conservadoras (que evitan la eliminación de la pared del quiste, como la vaporización con láser) es insuficiente para generar sugerencias; aun así la cirugía sigue siendo obligatoria en presencia de hallazgos ecográficos no tranquilizadores y puede considerarse en mujeres con dolor pélvico de moderado a severo.^{34,50,51}

TRA: se puede dividir en procedimientos *in vivo* o *in vitro* dependiendo de si se extrajeron o no ovocitos de los ovarios, se fertilizaron y se cultivaron en un laboratorio antes de transferirlos de nuevo al útero o en algunos casos, a las trompas de Falopio, y comprende diferentes modalidades de tratamiento que combinan algún tipo de estimulación hormonal del folículo con la preparación y manipulación de gametos para sortear las barreras patológicas de la reproducción. Existen múltiples variantes, particularmente procedimientos *in vivo*, aquí se describirán los procedimientos de inseminación, FIV y ovodonación.⁴³

Inseminación intrauterina: procedimiento que puede llevarse a cabo con esperma de la pareja o de un donante y se ha descrito como parte del tratamiento óptimo de las parejas con endometriosis mínima-leve y calidad del semen normal. Al combinarse con procesos de estimulación ovárica, en especial citrato de clomifeno o gonadotropinas, ha mostrado resultados superiores. Existe controversia en sus recomendaciones, los estudios a favor de su uso en infertilidad asociada a endometriosis carecen de poder por lo que algunos autores plantean que no cuenta con justificación biológica, además su uso puede aumentar el riesgo de recurrencia de la enfermedad con una eficacia conceptiva sugerida a la mitad en pacientes con endometriosis temprana.^{34,52}

FIV: se ha descrito ampliamente como opción terapéutica en mujeres con diagnóstico de endometriosis, sin embargo, ha reportado menores tasas de éxito en estas pacientes en comparación con otras causas de infertilidad secundario a una respuesta ovárica más baja y una tasa de implantación reducida que dificultan la concepción. Para pacientes con endometriosis moderada-gra-

ve los resultados fueron inferiores, incluidos menos ovocitos recuperados, menor tasa de implantación y menor tasa de natalidad. Debe tenerse en cuenta que ofrecer una alternativa terapéutica a estas pacientes no significa necesariamente que el tratamiento de la endometriosis restablecerá las tasas de embarazo clínico al nivel esperado en mujeres sin endometriosis.⁵² La información disponible describe que la FIV aumenta las tasas de fecundidad en pacientes con endometriosis especialmente aquellas con anatomía pélvica distorsionada y puede minimizar el tiempo para lograr la concepción, por lo tanto se recomienda en casos con reserva ovárica marcadamente disminuida.^{2,53} Se han publicado resultados comparables a otras indicaciones de FIV en estadios leves de la enfermedad; en algunos reportes de pacientes con endometriosis moderada-severa las tasas de éxito parecen inferiores en comparación con los grupos control.⁵⁴ La FIV con transferencia de uno o más embriones al útero es con mucho el procedimiento *in vivo*

más común en parejas con recuentos de espermatozoides normales. En casos de calidad de esperma severamente reducida o falla previa de fertilización con FIV se usa inyección intracitoplasmática de esperma.⁴³

Ovodonación: la baja respuesta ovárica así como la deficiencia en la calidad ovocitaria son algunos de los motivos que llevan a pacientes infériles con endometriosis a recurrir a la ovodonación. Las pacientes que reciben ovocitos procedentes de mujeres con endometriosis tienen menores tasas de implantación y gestación frente a sus controles, mientras que el estatus de la receptora respecto a la enfermedad parece no suponer diferencias. Esto apoya la hipótesis de que la endometriosis afecta la calidad ovocitaria aunque se necesitan más estudios para dilucidar el papel de las alteraciones inmunológicas previamente descritas a nivel del endometrio que pueden afectar la implantación.⁵⁵

Finalmente, se debe reconocer a esta patología como una de las principales cau-

Tabla 3.

Opciones para la preservación de la fertilidad en mujeres con endometriosis.

	Criopreservación de ovocitos y embriones	Criopreservación de tejido ovárico
Beneficios	Altas tasas de éxito, especialmente con embriones.	Opción para mujeres que no pueden o no quieren someterse a estimulación ovárica
	Evita un procedimiento laparoscópico	Opción para mujeres que requieren ooforectomía
	Evita el riesgo de daño al tejido ovárico	Podría realizarse en el momento de la cirugía de escisión para pacientes en riesgo
Riesgos	El potencial reproductivo de los folículos de pacientes con endometriosis requiere más estudios	Tecnología experimental
	Necesidad de criopreservar un gran número de ovocitos (15-20 en mujeres <38 años y 25-30 en mujeres ≥38 años)	Potencial daño al tejido ovárico viable
	Posibilidad de alteración de la calidad de los ovocitos y embriones	Riesgos de laparoscopia

Modificado de: Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. Clin Med Insights Reprod Heal, 2019; 13:117955811987338.

sas de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, explicada por las vías fisiopatológicas descritas anteriormente, y como un factor de riesgo para pérdida de embarazo secundario a aborto espontáneo (RR 1,40; IC95%: 1,31-1,49) y mayor riesgo de embarazo ectópico (RR 1,46; IC95%: 1,19-1,80) que dificultan aún más los deseos de concepción exitosa de las pacientes.⁵⁶ Ante el riesgo de compromiso de la reserva ovárica debido a causas tanto patológicas como iatrogénicas se ha propuesto la implementación de técnicas de preservación de fertilidad considerando la criopreservación de ovocitos o embriones resumidas en la Tabla 3.⁵⁷

CONCLUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica, benigna, con un importante componente inflamatorio, y bases fisiopatológicas complejas que aún no son del todo claras. Sin embargo, gracias a los avances en materia de investigación en los últimos años se ha logrado una mejor comprensión de esta patología y su impacto en la salud de mujeres en edad reproductiva, en especial por su relación con la infertilidad femenina, razón por la cual es de gran importancia realizar diagnósticos oportunos y abordajes terapéuticos acordes a las condiciones clínicas, deseos y posibilidades de las pacientes y el entorno en el cual son manejadas.

Bibliografía

1. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. Endometriosis: symptoms, diagnosis and management. Pharm J. 2019 303(7928).
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Prim. 2018. 4(1).
3. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017. 34(2):167-177.
4. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. J Clin Med. 2020. 9(5):1309.
5. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 50:50-60.
6. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril. 2020. 113(2):374-382.e2.
7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. 96(6):659-67.
8. Shafrir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018; 51:1-15.
9. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: A systematic review. Hum Reprod Update. 2013. 19(5):570-82.
10. Committee P, Society A. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Fertil Steril. 2013. 99(1):63.
11. Technology TS for AR. The Society for Assisted Reproductive Technology, National summary. 2017; p. 2-5. Available from: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2017
12. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017. 34(2):167-177.
13. Anupa G, Poorasamy J, Bhat MA, Sharma JB, Sengupta J, Ghosh D. Endometrial stromal cell inflammatory phenotype during severe ovarian endometriosis as a cause of endometriosis-associated infertility. Reprod Biomed Online. 2020. 41(4):623-639.

14. Reserved AR, Eckler K. Endometriosis : Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Uptodate, 2020. 1-43.
15. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004; 160(8):784-96.
16. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1657-68.
17. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod.* 2010; 25(6):1528-35.
18. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1244-56.
19. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3(2):93-110.43.
20. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R, et al. No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018; 40(11):e747-87.
21. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril.* 2013; 100(3):622-3.
22. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 50:27-38.
23. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1127:106-15.
24. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:795976.
25. Greene AD, Lang SA, Kendziora JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* 2016; 152(3): R63-78.
26. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online.* 2012; 24(5):496-502.
27. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(25):2389-98.
28. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2385.
29. Aznarez DR, Dionisi DH, Etchepareborda DJJ, Fusaro DL, Gonzalez DA, Jofré DM, et al. Actualización de Consenso de Endometriosis Octubre 2019. FASGO, 2019; 25. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_de_Consenso_Endometriosis_2019.pdf
30. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98(3):511-9.
31. Hornstein MD, Gibbons WE. Endometriosis: Treatment of infertility in females. Uptodate, 2020.
32. Pouly J-L, Greméau A-S, Chauffour C, Dejou L, Brugnon F, Vorilhon S, et al. Infertilidad y endometriosis. *EMC - Ginecol.* 2020; 56(1):1-10.
33. Belletis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(4):467-71.
34. Alio L, Angioni S, Arena S, Bartiromo L, Bergamini V, Berlanda N, et al. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open.* 2019; 2019(3):1-15.
35. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(5).
36. Jofré F, Aznarez R, Dionisi H, Etchepareborda JJ, Fusaro L, Gonzalez A, et al. Actualización de Consenso de Endometriosis. FASGO, 2019.
37. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C., Kinkel, K., Cunha, TM, Guerra, A., et al. Directrices de la sociedad europea de radiología urogenital (ESUR): imágenes por resonancia magnética de la endometriosis pélvica. *Radiología europea. Eur Radio.* 2017; 27(7): 2765-75.
38. Johnson NP, Hummelshøj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society São Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(2):315-324.
39. Kuohung AW, Hornstein MD. Overview of Infertility. Uptodate, 2021; 1-18.
40. Gutiérrez, M. A., Percivalle, G., Marín, S. D., Botti, G., Solari, L., Mackey, M. E. Validación del Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) para predecir el embarazo en una población infértil. *Rev Med Rosario.* 2017; 83(1):18-25.
41. Magendzo, NA. Anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. *Rev. Méd. Clín. Condes.* 2010; vol. 21, no 3, p. 377-386.
42. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(3)

43. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*, 2019; 8:F1000 Faculty Rev-529.
44. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*, 2009; 24(2):254-69
45. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, Pouly JL, Boujenah J, Poncelet C, et al. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018; 46(3):357-367.
46. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 2010; 376(9742):730-8.
47. Nesbitt-Hawes EM, Campbell N, Maley PE, Won H, Hooshmand D, Henry A, et al. The Surgical Treatment of Severe Endometriosis Positively Affects the Chance of Natural or Assisted Pregnancy Postoperatively. *Biomed Res Int*, 2015; 2015:438790
48. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol*, 2019; 18(4):312-22.
49. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: A prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2015; 30(3):558-68.
50. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2018; 297(4):1043-57.
51. Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, Ferrari S, Castellano LM, Tandoi I, et al. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus "one-step" laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: A small randomized clinical trial. *Hum Reprod*, 2018; 33(12):2205-11.
52. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*, 2020; 113(2):374-382.e2.
53. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*, 2013; 120(11):1308-20.
54. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015; 125(1):79-88.
55. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med*, 2013; 31(2):173-7.
56. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Deirdre K, Gaskins AJ, Stuart JJ, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*, 2019; 134(3):527-536.
57. Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Heal*, 2019; 13:117955811987338.

El secreto de continuar
tan femenina y natural....

ColpoEstriol® *estriol*

Dos efectivas alternativas
para un tratamiento completo



La alternativa
estrogénica natural


TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica


Gador
Al Cuidado de la Vida