

# Endometriosis

Dr. Carmen Rosa Osorio Torres<sup>a</sup>

## RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad de nuevos conceptos; en su definición, diferenciando sus tres fenotipos de presentación: Endometriosis Superficial, Endometrioma ovárico y Endometriosis Profunda; en su diagnóstico, poniendo en valor la sintomatología y sinología clínica en el paciente aunados con el Ultrasonido vaginal y Resonancia magnética de Pelvis los cuales permiten llegar a el sin que sea imprescindible una laparoscopia diagnostica, antes considerada el standard de oro; en su clasificación, agregándose la Clasificación EFI ( Endometriosis Fertility Index) a la Clasificación de ASRM; así como en su Manejo, el cual se propone sea acorde con la edad del paciente y sus prioridades reproductivas, que incluyen el manejo del componente inflamatorio y hormonal mediante AINES y Anticonceptivos orales, el manejo quirúrgico oportuno y completo mediante una cirugía laparoscópica, así como los tratamientos de Reproducción asistida. En pacientes con infertilidad, los tratamientos de reproducción asistida pueden ser prioritarios y previos a la cirugía laparoscópica.

## Abstract

*Endometriosis is a disease of new concepts; in its definition, differentiating its three presentation phenotypes: Superficial Endometriosis, Ovarian Endometrioma and Deep Endometriosis; in its diagnosis, putting in value the symptomatology and clinical symptoms in the patient combined with the vaginal ultrasound and magnetic resonance of the pelvis, which allow reaching it without a diagnostic laparoscopy being essential, previously considered the gold standard; in its classification, adding the EFI Classification (Endometriosis Fertility Index) to the ASRM Classification; as well as in its Management, which is proposed to be in accordance with the age of the patient and their reproductive priorities, which include the management of the inflammatory and hormonal component through NSAIDs and oral contraceptives, the timely and complete surgical management through laparoscopic surgery- pica, as well as assisted reproduction treatments. In patients with infertility, assisted reproduction treatments can be a priority and prior to laparoscopic surgery.*

**Palabras clave:** Endometriosis e infertilidad, adenomiosis, endometrioma, preservación de la fertilidad.

**Key words:** Endometriosis and infertility, adenomyosis, ovarian endometriotic, fertility preservation.

a. Medico Ginecoobstetra - Unidad de Fertilidad de Clínica Internacional.

**Cómo citar el artículo:** Osorio C. Endometriosis. RCCI. 2021;11(2): 19- 35

## Introducción

La endometriosis, es una enfermedad que se caracteriza por la implantación del endometrio eutópico, sensible a estrógeno, por fuera del útero. Es de gran interés en la actualidad por sus consecuencias clínicas de gran trascendencia: la dismenorrea severa, las masas anexiales características e Infertilidad.

La dismenorrea, es una afección muy frecuente en la mujer. que se inicia la mayoría de veces desde la adolescencia con molestias somáticas y cambios en el estado de ánimo, así como su comportamiento de gran repercusión en las actividades de la mujer a lo largo de su vida que afectan su calidad de vida con el coste económico correspondiente por lo cual debe ser visualizado como un importante problema de salud pública.

Las masas anexiales, llamadas endometriomas ováricos, presente en el 50% de los casos, nos abre otra gran ventana a otras repercusiones, dado su condición de marcador de endometriosis profunda. Adicionalmente, un 25-40% de mujeres con infertilidad tienen endometriosis y un 25 % de pacientes que reciben tratamientos de FIV sufren endometriosis<sup>(92)</sup>.

El conocimiento de los nuevos enfoques en su diagnóstico gracias al ultrasonido y Resonancia magnética, así como el uso racional del diagnóstico quirúrgico laparoscópico antes considerado el estándar de oro aunado a nuevas alternativas de tratamiento médico y de Reproducción asistida, nos abren nuevos horizontes para un manejo personalizado y acorde a las expectativas de la paciente para un mejor resultado reproductivo.

## Definición y prevalencia

La endometriosis es una enfermedad heterogénea, crónica, inflamatoria, hormonal, inmune y sistémica.<sup>(1)</sup> Se le denomina heterogénea por sus diversas formas de presentación, con sus tres diferentes fenotipos: Endometriosis Peritoneal superficial (SUP), Endometrioma ovarico (OMA), Endometriosis

infiltrativa profunda (DIE) y también asociada con Adeniosis en el 30 % de pacientes<sup>(1)</sup>. Y Se le denomina crónica, por su alta tasa de recurrencia de síntomas aún en pacientes que fueron tratadas quirúrgicamente. La recurrencia de endometriosis fue estimada en 21.5 % después de 2 años y 40-50% después de 5 años de haber recibido algún tratamiento médico o quirúrgico<sup>(94,95)</sup>. Así también en un estudio de seguimiento por 7 años luego del tratamiento quirúrgico, la tasa de re operación se incremento en el transcurso del tiempo desde la cirugía inicial.<sup>(96)</sup> Por estas razones hoy se considera que existe un curso natural de la enfermedad.<sup>(25)</sup>

La endometriosis afecta 6-10% de mujeres en edad reproductiva. Se encuentra presente en un 25-40% de mujeres que presentan infertilidad, aunque otras casuísticas la describen en el 50 % de los casos (92,93) y 71-87 % de mujeres que presentan dolor pélvico crónico.<sup>(25)</sup>

## Fenotipos

La endometriosis Superficial, se caracteriza por la presencia de lesiones endometriales en el peritoneo superficial de la cavidad pélvica<sup>(1)</sup>.

El Endometrioma ovárico (OMA), se presenta como una tumoración quística del ovario, que contiene tejido Endometrial ectópico que se introduce y crece dentro de el<sup>(1)</sup>. Es considerado un importante marcador de severidad de endometriosis infiltrativa profunda.<sup>(2)</sup>

Puede encontrarse en un 17-44 % de mujeres con endometriosis<sup>(3)</sup>. Es bilateral en el 30-50 % de los casos.<sup>(97)</sup>

La endometriosis infiltrativa profunda (DIE), es aquella que se presenta con lesiones endometrióticas por debajo del peritoneo superficial con una profundidad mayor de 5 mm como el ligamento uterosacro o aquellas que infiltran la capa muscular propia de los órganos que se encuentran alrededor del útero, como por ejemplo la vejiga, intestino con y sin oclusión, así como el uréter, con y sin ureterohidronefrosis<sup>(1)(4)</sup>.

Es conocido también que la endometriosis tiene una localización extra genital, entre ellos la pleura, diafragma o en el ombligo.<sup>(5)</sup>

La Adeniosis, otra variedad de la endometriosis, está caracterizada por la presencia de glándulas y estroma endometrial heterópico en el miometrio así como una reactiva fibrosis del tejido circundante de las células musculares del miometrio. Ambas enfermedades se presentan en más de 80 % de pacientes<sup>(6-7-8)</sup>. Los estudios de imágenes nos demuestran la mayor frecuencia de endometriosis infiltrativa profunda en estas pacientes y a su vez su mayor relación y asociación con los endometriomas ováricos<sup>(8)</sup>

Múltiples teorías explican cómo se desarrolla la Adeniosis. La teoría más aceptada es que la adeniosis se origina de la invaginación de la capa basal del endometrio dentro del miometrio (teoría de Cullen). Otras teorías consideran que la invaginación de la capa basal del Endometrio podría continuar a lo largo del sistema linfático intramiometrial así como que el proceso metaplasico que se inicia desde tejido Endometrial ectópico intramiometrial es producido de novo<sup>(9)</sup>. Recientes estudios genéticos moleculares también proponen que la Adeniosis es derivada clonalmente de la basal del Endometrio<sup>(6) (12)</sup>.

Los datos epidemiológicos incluyen que aproximadamente el 80 % de los casos son mujeres mayores de 40-50 años mientras que el 20% ocurre en mujeres menores de 40 años.

Los síntomas más frecuentes son menorragia (50 %), dismenorrea (30 %) y metrorragia (20 %). La dispareunia también puede ser considerada (11). Los síntomas más severos se presentan en las mujeres de mayor edad mientras que un tercio de los casos son completamente asintomáticos.

La Adeniosis puede ser difusa y focal. La adeniosis focal en la capa externa del miometrio (FAOM), se asocia a Infertilidad Primaria. Un estudio transversal realizado con 496 pacientes en un hospital universitario demostró la significativa asociación de

la FAOM con Infertilidad Primaria. En dicho estudio el diagnóstico por RMI fue realizado por radiólogos senior. Dicha asociación no se encontró con la Adeniosis difusa.<sup>(10)</sup>

## Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico de endometriosis, es esencial la anamnesis detallada. Son síntomas característicos la dismenorrea primaria, la mayoría de veces severa con efectos negativos en sus actividades diarias, llegando incluso al ausentismo escolar. Dolor cíclico bajo, que empeora con el ciclo menstrual<sup>(1)</sup><sup>(13)</sup>. Tiene poco o ningún efecto favorable con los medicamentos AINES asociados o no a anticonceptivos orales.<sup>(14) (15)</sup>. Concomitantemente puede presentarse con síntomas como disquezia, disuria durante la etapa menstrual<sup>(16)</sup>, dispareunia y sangrado vaginal abundante.

Se describe en algunos casos un síndrome de fatiga crónica, acompañado de dolor, insomnio, depresión y stress ocupacional<sup>(17)</sup>

Al examen clínico son frecuentes las siguientes anomalías que deben ser exploradas: lesiones vaginales azuladas en el fórnix vaginal, nódulo sensitivo palpable o engrosamiento en el tercio superior de la pared posterior vaginal que incluye los ligamentos uterosacros o fondo de saco vaginal, masas anexiales palpables, útero retroverso fijo y doloroso a su movilización. Sin embargo, algunas veces este examen puede ser normal o imposible de realizar si se trata de una adolescente o una mujer que no ha iniciado su vida sexual<sup>(18,19)</sup>

El ultrasonido Transvaginal (TVUS) y la Resonancia magnética de pelvis (MRI) son los exámenes más adecuados para el diagnóstico de endometriosis en sus dos formas: OMA y DIE así como para el diagnóstico de Adeniosis<sup>(20) (21) (22)</sup>. La endometriosis superficial peritoneal (SUP), no puede ser visualizada por imágenes dado que las lesiones por su tamaño están por debajo del umbral de detección<sup>(23)</sup>. De estos exámenes, el TVUS, debe ser considerado el examen de primera línea ante sospecha de endometriosis.<sup>(24)</sup>

Los test biológicos o marcadores como el Ca 125, tienen poco o ningún beneficio para diagnóstico de endometriosis.<sup>(25)</sup>

En aquellos casos de diagnóstico incierto, el uso de medicamentos que bloquean la ovulación puede usarse como un test clínico. En el caso que la sintomatología persista a pesar de cesar la menstruación debe evaluarse otra alternativa diagnóstica y así evitar una cirugía innecesaria.<sup>(1,26)</sup>

### Clasificación

La Sociedad Mundial de Endometriosis, WES, aún no ha llegado a un consenso para clasificar la Endometriosis.

La clasificación más usada es de la Sociedad Americana de Fertilidad (ASRM) que fue revisada en 1997. Esta establece cuatro estadios de acuerdo a la evaluación quirúrgica laparoscópica de el tamaño, localización y severidad de las lesiones endometrióticas así como la presencia y extensión de adherencias<sup>(1)</sup>:

**Estadio I:** Afectación mínima con implantes de endometriosis aislados y sin adherencias significativas.

**Estadio II:** Afectación moderada, con implantes de endometriosis que en conjunto suman menos de 5 cm. Extensión a peritoneo y ovarios sin adherencias significativas.

**Estadio III:** Afectación moderada con múltiples implantes superficiales y profundos con adherencias en trompas y ovarios.

**Estadio IV:** Afectación severa con múltiples implantes superficiales y profundos, incluyendo endometriomas ováricos de gran tamaño con adherencias significativas.

Esta clasificación ignora la Endometriosis Infiltrativa Profunda (DIE). Por lo cual Kecktein, 2003 y Haas, el 2013, propusieron la Clasificación de Enzian como complemento de la clasificación de rASRM.

El 2010, Adamson y Pasta introdujeron la Clasificación Endometriosis Fertility Index (EFI) que está asociada al estado de fertilidad. Considera los hallazgos quirúrgicos según la clasificación revisada de la ASRM y otros aspectos que afectan la fertilidad, como el tiempo de infertilidad, edad de la paciente y embarazos previos<sup>(61)</sup> (figura 1).

### Endometriosis e Infertilidad

Múltiples estudios han demostrado que en pacientes con endometriosis se aprecia una disminución en las tasas de fertilización, de rendimiento de embriones de buena calidad en el día 3, de la tasa de blastocistos, de implantación y de embarazo<sup>(27,28)</sup>. La severidad del cuadro, específicamente los estadios III y IV de Endometriosis, están asociados a los peores resultados.

Algunos otros estudios lo asocian a una mayor tasa de abortos espontáneos<sup>(27)</sup>.

### Factores que influyen en la fertilidad

#### 1. Factores mecánicos

La obstrucción de las trompas de falopio y las adherencias tuboperitoneales presentes en los cuadros de endometriosis, impiden la fertilización e implantación espontánea, al bloquear en forma mecánica el pasaje y transferencia de ovocitos, esperma y embriones en la trompa de falopio<sup>(29)</sup>.

#### 2. Factores hormonales

La endometriosis está asociada a un incremento de la actividad de la enzima aromatasa en las células de la granulosa, lo que resulta en una secreción elevada de estradiol<sup>(30)</sup>. Se ha demostrado que los niveles elevados de estradiol producen cambios patológicos en el Endometrio Eutópico y es el factor determinante para el crecimiento del Endometrio ectópico.

Además, se ha demostrado un incremento de prostaglandinas en endometriosis<sup>(31)</sup>. La actividad contráctil que determina es un factor negativo para el mantenimiento del embarazo.

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>	LF Score
	Left		Right			

### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
<b>Age</b>	If age is ≤ 35 years	2	<b>LF Score</b>	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
<b>Years Infertile</b>	If years infertile is ≤ 3	2	<b>AFS Endometriosis Score</b>				
	If years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1			
<b>Prior Pregnancy</b>	If there is a history of a prior pregnancy	1	<b>AFS Total Score</b>				
	If there is no history of prior pregnancy	0	If AFS total score is < 71	1			
<b>Total Historical Factors</b>			<b>Total Surgical Factors</b>				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

### ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

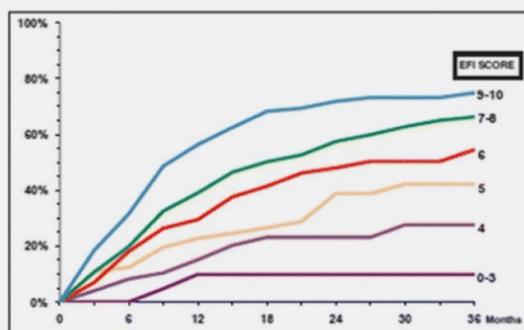


Figura 1. Clasificación de la endometriosis (EFI)

La hiperprolactinemia es un trastorno hormonal frecuentemente asociado a endometriosis. Este trastorno hormonal causa insuficiencia del cuerpo lúteo lo cual está asociado a un incremento en la tasa de aborto espontáneo cómo está descrito en cuadros de endometriosis especialmente en los cuadros mínimos o leves<sup>(32)</sup>.

El factor de transcripción HOXA 10 (homeobox genes encoding) que tiene un importante rol en la embriogénesis, regeneración y receptividad Endometrial, presenta un insuficiente incremento en pacientes con endometriosis en la fase lútea media, en el pico de la ventana de implantación. lo cual se correlaciona con fallas en la implantación<sup>(33)</sup>.

### 3. Calidad del ovocito y embrión

En pacientes con endometriosis, se considera que la calidad del huevo y del embrión antes que la receptividad endometrial serían los factores más importantes en la disminución de las tasas de implantación y fecundidad<sup>(34, 35)</sup> Simón y col, Garrido y col, reportaron que receptoras de huevos donados que tienen endometriosis y que recibieron Ovocitos de mujeres fértiles, tuvieron la misma tasa de implantación que las receptoras sin endometriosis. Así también las receptoras de Ovocitos donados de pacientes con endometriosis tuvieron una tasa disminuida de implantación en comparación con otros grupos. Este mecanismo también está descrito como de gran importancia en la Infertilidad relacionada a los endometriomas<sup>(3)</sup>.

### 4. Factores inflamatorios e inmunológicos

Se considera que juegan un importante rol en la Infertilidad de pacientes con endometriosis, al reducir la calidad de los gametos, transporte e implantación, así como al incrementar su tasa de aborto. La invasión de macrófagos y otros leucocitos dentro del fluido peritoneal y alrededor de los implantes endometriósicos, los cuales liberan en forma potente gran cantidad de radicales libres, así como niveles elevados de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y angiogénicos son los que dañan el esperma, ovocitos y embriones<sup>(36)</sup>  
<sup>(38)</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de IL-1b, IL-6

y TNF-a en pacientes con endometriosis e IL-8, IL-12 y adrenomedulina inversamente correlacionada con la tasa de maduración de oocitos y grado embrionario los cuales desencadenan una cascada inflamatoria<sup>(37,39,40)</sup>

En relación a los radicales libres, sus niveles adecuados tienen un importante rol en la transducción y regulación de funciones en la foliculogénesis, maduración de ovocitos, disolución del cuerpo luteo, implantación y desarrollo embrionario<sup>(41,42)</sup>. Estos son producidos en forma excesiva en estados inflamatorios, lo cual daña indiscriminadamente las organelas de la célula, componentes moleculares incluyendo DNA, RNA, proteína, lípidos, carbohidratos, lo cual resulta en aberración de la estructura celular y su función e incluso muerte celular.

Los niveles adecuados de estos radicales libres están perfectamente regulados por moléculas antioxidantes endogenas que le quitan su reactividad. El más importante tipo de radical libre biológicamente es el ROS "Reactive Oxygen Species". El stress oxidativo ocurre en las células cuando hay un desbalance del exceso de ROS en comparación a una inhibición de síntesis o de depleción de antioxidantes<sup>(43)</sup>.

Niveles elevados de ROS han sido observados en las células de la granulosa de pacientes con Endometriosis lo cual causa stress oxidativo que juega un importante rol en la endometriosis<sup>(44) (45)</sup>.

Los antioxidantes son los principales medios de protección intracelular contra el daño radical libre.

Estos pueden ser no enzimáticos y enzimáticos. Dentro de los primeros la molécula Glutathione tripeptido (GSH; L-Y-glutamyl-L- cysteinylglycine) es uno de los principales componentes de defensa antioxidante intracelular. Otros incluyen vitaminas, cofactores enzimáticos como la coenzima Q10, ácido úrico, carotenoides y minerales como el zinc y selenium.<sup>(30)</sup>

Algunos estudios han demostrado que el daño oxidativo del DNA, produce mutaciones que genera una disfunción de las proteínas del gen, alteración

de replicación y transcripción de genes de gran trascendencia <sup>(46)</sup>.

El ROS también daña los microtúbulos del huso de ovocitos y bloquea la formación de nuevos microtúbulos lo cual incrementa la susceptibilidad a errores en la segregación meiótica de los cromosomas en ovocitos animales y puede hacerlo en ovocitos humanos y embriones <sup>(30)</sup>.

Concomitantemente también perturba las actividades bioquímicas de enzimas, transporte de proteínas, estructura de proteínas, receptores y otras proteínas tales como enzimas que controlan la homeostasis del hierro y el calcio.

Además de los componentes inflamatorios, el reflujo de sangrado menstrual en endometriosis, contiene numerosos glóbulos rojos destruidos, con liberación de hemoglobina y el hierro que favorece la liberación de hidróxido, que es un ROS altamente reactivo y destructivo de todos los tejidos peritoneo, ovario, folículos, ovocitos, esperma y embriones, posiblemente por unos mecanismos de reacciones tipo Fenton, que contribuye a prolongar el daño oxidativo <sup>(30,47,49,50)</sup>

Mediante todos estos mecanismos que favorecen el ROS, se impide un adecuado desarrollo embrionario, causando embriotoxicidad y teratogénesis (figura 2).

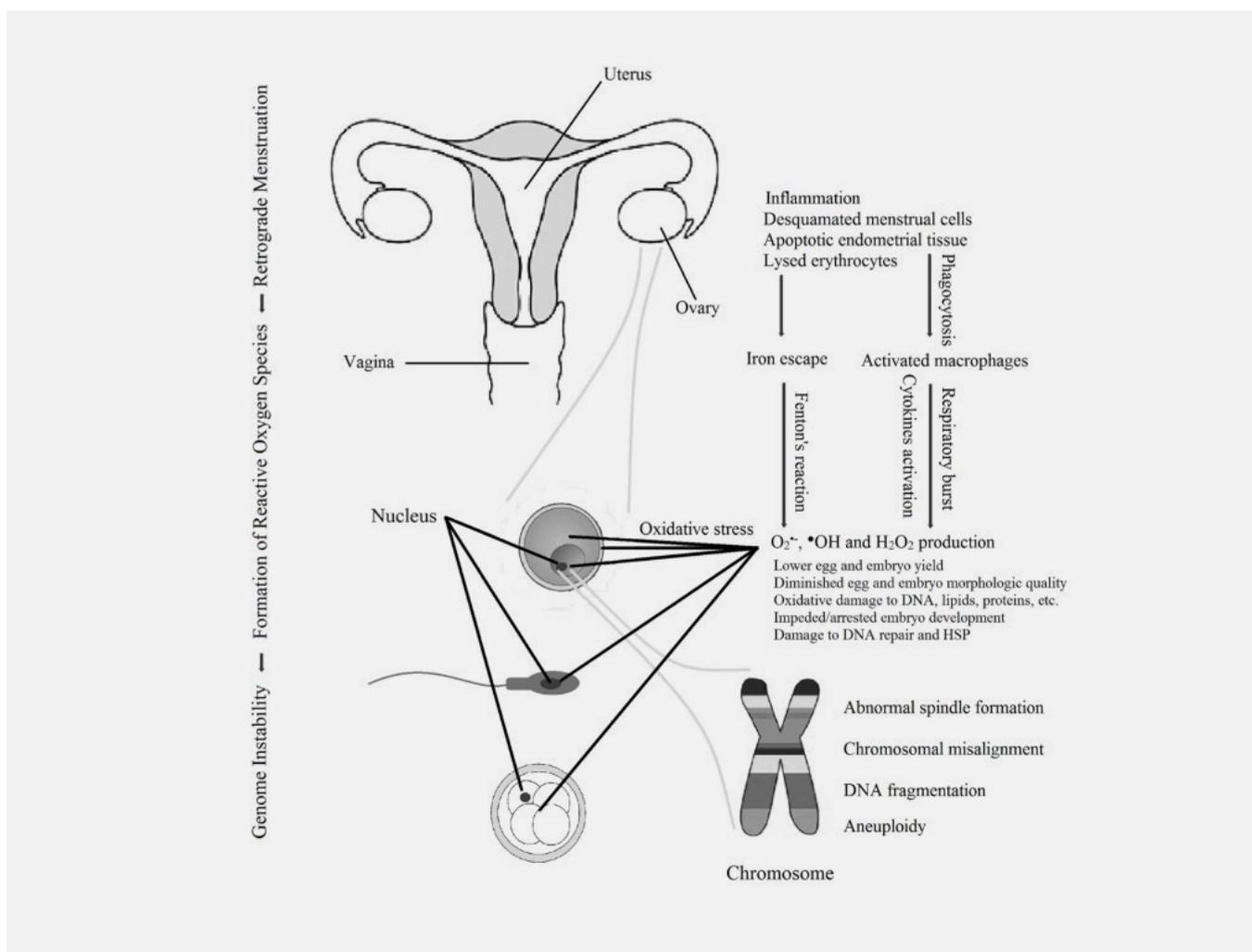


Figura 2. Patogénesis de la Endometriosis

## Tratamiento

### 1. Médico

El tratamiento médico disponible para Endometriosis está basado en terapia no hormonal y hormonal <sup>(1)</sup> <sup>(51)</sup>. El primero incluye analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y el segundo, anticonceptivos orales combinados (COCs), progestinas y análogos de hormonas liberadoras de gonadotrofinas (GnRH a) <sup>(52)</sup>. Estos medicamentos pueden usarse por tiempos prolongados y su efecto beneficioso se basa en disminuir la inflamación que es un aspecto esencial en la patogénesis de la endometriosis.

Los NSAIDs, o AINES, son efectivos para disminuir síntomas sin embargo no incrementan tasas de fecundidad o resuelve los endometriomas o los implantes endometriósicos profundos <sup>(52)</sup>

Por otro lado, el tratamiento hormonal induce un estado de hipostrogenismo local al suprimir la ovulación ocasionando amenorrea o hipomenorrea lo cual disminuye la cascada inflamatoria.

Algunos estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo confirman mejoras en la dismenorrea, reducción en el tamaño de los endometriomas mayores de 3 cm asociados al uso de anticonceptivos orales. <sup>(53)</sup>

La monoterapia con progestinas ha sido propuesta como superiores a los anticonceptivos orales combinados por lo cual pueden ser considerados como primera línea de tratamiento, en especial para mujeres con Endometriosis rectovaginal y extrapelvica. <sup>(54)</sup> El Dienogest y el Acetato de Noretindrona, son los progestágenos más usados. Algunos estudios realizados no mostraron mayores beneficios entre ambos productos. <sup>(55)</sup>

Los agonistas liberadores de gonadotrofinas son considerados como de segunda o aún tercera línea de tratamiento por su alto costo, accesibilidad limitada, administración parenteral y efectos colaterales de hipostrogenismo. Un estudio prospectivo,

randomizado, demostró ser tan efectivo, como el tratamiento quirúrgico o como tratamiento combinado, sin embargo, el riesgo de recurrencia fue más bajo con manejo combinado. <sup>(56)</sup>. El uso prolongado de GnRH, puede producir disminución de la densidad ósea además de bochornos, cefalea, sequedad vaginal por lo cual el tratamiento no debe tener una duración mayor de 6 meses.

El tratamiento médico, debe ser considerado la primera opción de tratamiento para pacientes con dolor pélvico y que no desean gestar. Así como brindar TRA sin cirugía previa en pacientes seleccionadas con Infertilidad.

### 2. Quirúrgico

Es una adecuada alternativa de tratamiento para Endometriosis, en especial para manejo de dolor pélvico e infertilidad.

Se consideran dos modalidades:

1. Conservadora, definida como exéresis de lesiones endometriósicas sin remoción de útero y anexos. Está puede ser completa (sin lesiones endometriósicas residuales) o incompleta (con alguna lesión endometriósica residual después de la cirugía)
2. Definitiva, que abarca la exéresis de todas las lesiones endometriósicas incluyendo la Histerectomía con o sin ooforectomía. <sup>(25)</sup>

La cirugía laparoscópica, considerada como el standard de oro para el diagnóstico de endometriosis y a su vez el primer paso para el diagnóstico y manejo de la mujer infértil, ha sido propuesta de uso restringido. Múltiples estudios realizados en estadios de endometriosis I y II nos han mostrado una débil utilidad de esta intervención <sup>(57)</sup>.

Por otro lado, las pacientes que fueron sometidas a una cirugía conservadora, lograron embarazo en corto tiempo. <sup>(58)</sup>. Otros estudios nos han demostrado el incremento de la tasa de embarazo clínico después de excisión-ablación en estadios I y II de endometriosis, sin embargo, el número necesario para tratar era de

40 si la prevalencia de endometriosis era de 30% en el momento de asumida la laparoscopia<sup>(59)</sup>.

No hay estudios RCTs que demuestren si hubo incremento en las tasas de embarazo en pacientes sometidas a cirugía en estadios III y IV de enfermedad. Estudios observacionales indican que luego de cirugía resultó en 30 % de embarazo en aquellas pacientes que tuvieron obliteración del fondo de saco de Douglas y en 50-60% de pacientes que fueron sometidas a excisión de Endometrioma<sup>(60)</sup>. Con esta información disponible las mujeres con Endometriosis en estadios avanzados deben ser aconsejadas para optar por un tratamiento quirúrgico para optimizar su fertilidad, si son pacientes jóvenes, presentan importante dolor, grandes endometriomas, compromiso de uréter o intestino.<sup>(25)</sup>

La técnica de elección es laparoscópica frente a una laparotomía, reservando esta última alternativa para los raros casos de DIE con lesiones multifocales o múltiples cirugías previas<sup>(1)</sup>. Es muy importante considerar el estudio de la reserva ovárica previa a la cirugía laparoscópica en mujeres con infertilidad<sup>(13)</sup>.

El entrenamiento quirúrgico y experiencia son las llaves para lograr los mejores resultados.

La oportunidad, calidad y extensión de la primera cirugía son determinantes cuando la fertilidad es el asunto fundamental.<sup>(61)</sup>. Cesana y col. realizaron un estudio retrospectivo de 140 pacientes operadas por endometriosis sin otro factor de Infertilidad, y evaluaron su pronóstico reproductivo luego de tres años de una cirugía conservadora. En el grupo que cumplía los criterios para diagnóstico de Infertilidad (109 pacientes) se logró una tasa de embarazo de 53 %, 48 fueron espontáneos y 10 con TRA. En el segundo grupo que intentó concebir después de cirugía, la tasa de embarazo fue de 71 %, 19 fueron espontáneos y 3 con TRA. La tasa acumulativa de probabilidad de embarazo en 3 años fue de 60 % para el grupo 1 y 76 % para el grupo 2. El pronóstico fue independiente del estadio, presencia de endometriomas uní o bilateral, adherencias tubarias o lesiones superficiales, pero si inversamente proporcional a la obliteración del fondo

de saco de Douglas (P=0.05)<sup>(57)</sup>

### Endometriomas

El manejo de los endometriomas puede ser expectante o quirúrgico, según los síntomas de la paciente, factores pronósticos de fertilidad incluyendo edad y reserva ovárica, cirugías previas si las ha tenido, naturaleza del quiste y deseos de la mujer.<sup>(62,63)</sup> (figura 3).

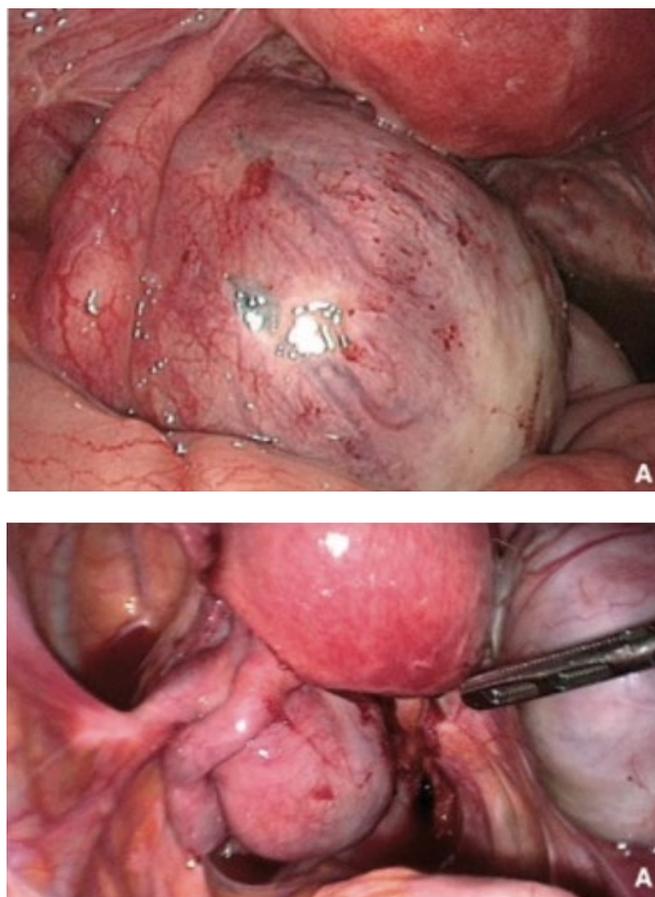


Figura 3. Endometriomas

### Manejo conservador o expectante

En pacientes jóvenes con ciclos menstruales regulares y que presentan un hallazgo incidental de Endometrioma ovárico sin sospecha de malignidad y desean concebir en el corto plazo pueden ser aconsejadas de intentar una concepción natural antes de buscar tratamiento de fertilidad<sup>(64)</sup>.

La evidencia de esta recomendación es limitada. Un estudio prospectivo observacionales (n=244),<sup>(65)</sup>

reportó una tasa de 43 % de embarazo espontáneo durante un periodo de seguimiento de 6 meses, con Endometrioma unilateral de diferentes tamaños de 1.7-5.3 cm. El estudio también reportó similar tasa de ovulación en el ovario afectado en relación al ovario sano (49.7 % vs 50.3 %) a diferencia de otros estudios más pequeños que reportaban que el ovario comprometido presentaba una reducción de la ovulación.<sup>(66)</sup>

Mientras que las pacientes que tienen una reserva ovárica disminuida, anormal o natural, se debe sopesar entre recomendar un manejo quirúrgico conservador para fertilidad vs tratamientos de fertilidad.<sup>(63)</sup>

### Manejo Quirúrgico

La quistectomía o escisión laparoscópica indicada con endometriomas de 4 cm de diámetro mejora la fertilidad antes que la ablación (drenaje y coagulación)<sup>(13)</sup>.

Cuando la opción del tratamiento es quirúrgico, el propósito de tratamiento será la remoción del tejido endometrioso para su estudio histológico y preservar al máximo la cantidad de tejido ovárico normal. Un resumen de una revisión Cochrane que incluyó 2 estudios clínicos randomizados, demostró que la escisión del quiste estuvo asociada a una tasa reducida de recurrencia de síntomas y una tasa incrementada de embarazo comparado con una cirugía ablativa.<sup>(67)</sup>

A pesar de estos resultados alentadores, múltiples estudios han reportado que el tratamiento quirúrgico del endometrioma está asociado a una no intencional destrucción o remoción de folículos ováricos lo cual puede objetivarse por la disminución postoperatoria de la hormona antimulleriana, de 30 % con una quistectomía unilateral y 44 % con una quistectomía bilateral o recuento de folículos antrales<sup>(68,69)</sup>

Los grupos de trabajo de la ESGE, ESHRE y WES, nos han dejado recomendaciones de fundamental importancia para el adecuado manejo quirúrgico del Endometrioma ovárico.<sup>(70)</sup>

### 3. Tratamiento de Reproducción Asistida

En las pacientes que cursan con endometriosis e infertilidad, el Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA) más adecuado es el de alta complejidad, FIV e ICSI<sup>(1)</sup>. Se considera que las técnicas de alta complejidad, pueden evitar los procesos de inflamación que ocurren en la cavidad pélvica<sup>(71)</sup>

Algunos autores proponen que la Inseminación Intrauterina (IIU) sería incapaz de superar los efectos negativos de la inflamación relacionada a la endometriosis, por lo cual su indicación para esta enfermedad es controversial y parece estar limitada<sup>(71,72)</sup>. En consecuencia, también consideran que la IIU aparentemente implica un potencial riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>(73,74)</sup>

Algunos estudios comparativos de los resultados de TRA en pacientes con Infertilidad asociado a Endometriosis con otras causas de Infertilidad, no encontraron diferencias en la tasa de nacidos vivos<sup>(75,77,78)</sup>.

Adicionalmente, los resultados de TRA aparentemente no tienen correlación con los fenotipos de endometriosis.<sup>(76)</sup>

El Endometrioma ovárico, si puede afectar la respuesta del ovario a la estimulación ovárica.

Así la presencia de OMA estuvo asociada con mayor tasa de cancelación, altas dosis de gonadotrofinas, menor número de ovocitos recuperados, menor número de ovocitos metafase II recuperados y menor número de embriones formados. Sin embargo, la tasa de embarazo y nacidos vivos fueron similares.<sup>(79,80)</sup>

El uso de agonistas de GnRH por un periodo de 3-6 meses<sup>(81)</sup> o uso continuo de anticonceptivos con estrógenos y progesterona previo al inicio de TRA mejora las tasas de embarazo.<sup>(81) (82)</sup>

Los estudios también sugieren que en endometriosis, los Protocolos de estimulación ovárica con agonistas o

Antagonistas parecen ser igualmente efectivos. <sup>(83,84)</sup>. Por otro lado, algunas investigaciones sugieren que el uso de agonistas para engatillar la ovulación en los protocolos con Antagonistas, disminuiría el dolor posterior al tratamiento de TRA. <sup>(85)</sup>

En relación a la transferencia durante el proceso FIV, en pacientes con endometriosis la transferencia diferida es una potencial opción que puede aumentar la tasa de éxito de embarazo. <sup>(86)</sup>.

Dentro los potenciales riesgos que los TRA pueden conllevar con el estado y pronóstico de la endometriosis, se considera que las técnicas de FIV no parecen promover progresión o recurrencia de la enfermedad <sup>(87)</sup>. Se ha descrito algunos casos de abscesos tubo ováricos después de la recuperación de ovocitos en pacientes con endometriosis que fueron sometidas a FIV, (menor al 1% de mujeres), sin embargo, se considera que estos

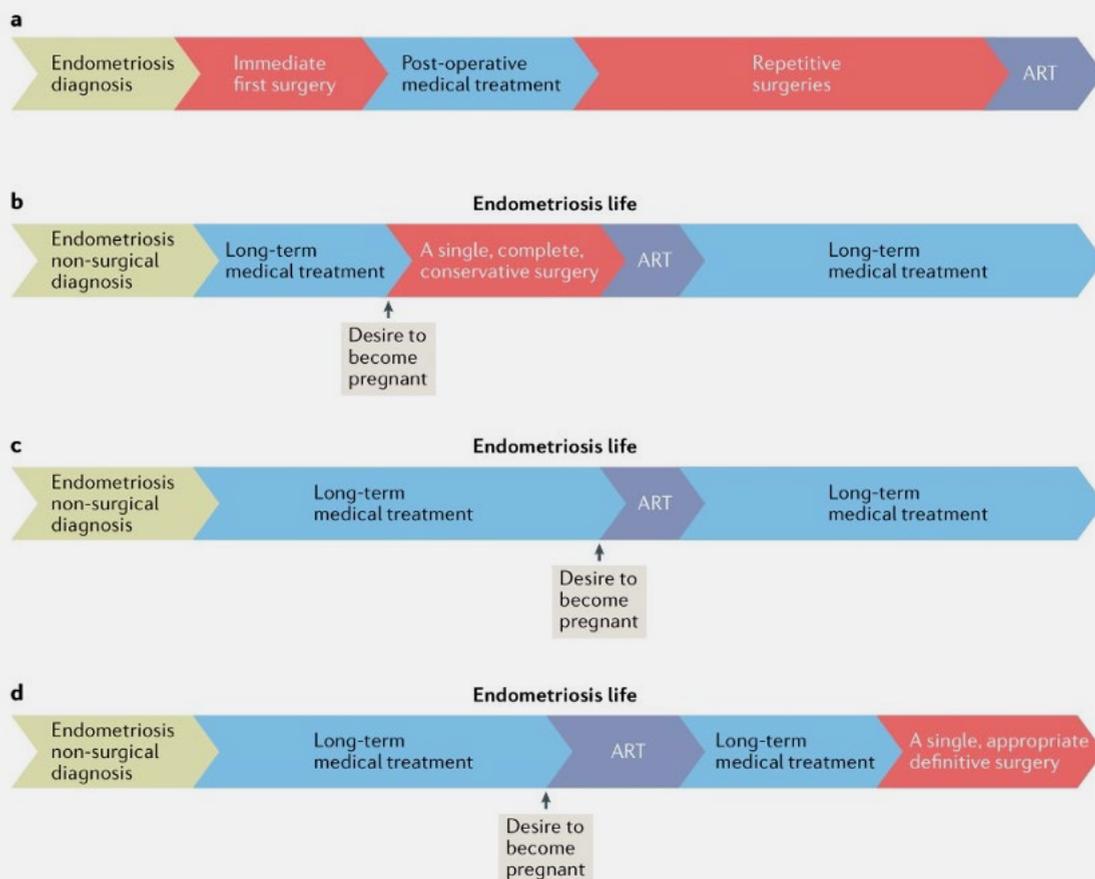
no necesariamente están asociados a la aspiración folicular y ocurren esporádicamente. <sup>(88)</sup>

**Estrategias de Manejo**

Con estas tres opciones terapéuticas, Chapron nos propone dentro de un manejo moderno de la endometriosis, realizar un abordaje personalizado como el estándar de oro. En consecuencia, la elección de la mejor opción terapéutica dependerá de la situación clínica de la paciente y de sus prioridades en su expectativa reproductiva. Proponer a los cirujanos ginecólogos evitar cirugías diagnósticas y realizar la cirugía laparoscópica en el momento más apropiado <sup>(1)</sup>.

Si el deseo de la mujer de salir embarazada no es inmediato, el tratamiento de elección es el médico, postergando la cirugía cuando ella desee salir embarazada (figura 4).

**Figura 4.** Manejo de la endometriosis



En segunda instancia, si la paciente desea salir embarazada y no ocurre espontáneamente, se debe elegir entre realizar cirugía inmediata o tratamientos de reproducción asistida como primera opción (Tabla 1), ambos con resultados satisfactorio de fertilidad. En estos casos el criterio más importante para elegir una u otra opción será la reserva ovárica. Si estuviera disminuida, la primera línea de opción terapéutica será la ART sin cirugía, excepto para realizar una salpinguectomía u oclusión tubárica en casos de hidrosálpinx.

En cualquiera de estas circunstancias deberá evaluarse la ventajas y desventajas de realizar una cirugía o tratamiento de reproducción asistida (figura 5).

beneficiarse de preservan su fertilidad, dado que las técnicas quirúrgicas per se y la evolución natural de la endometriosis pueden disminuir su reserva ovárica y con ello exponerse a una insuficiencia ovárica prematura e Infertilidad. <sup>(89)</sup>

En consecuencia, esta alternativa de preservación de fertilidad debe ser ofrecida a toda mujer menor de 35 años para mejorar su potencial reproductivo. <sup>(91)</sup>

### Tratamientos complementarios

Considerando la fisiopatología y la importancia de los radicales libres, ROS, en la Endometriosis, se han realizado estudios un vitro en donde se muestra que el suplemento con antioxidantes de los fluidos Folicular

**Table 2:** The decision-making process for choosing between surgery and ART

Factor	In favour of surgery	In favour of ART
Ovarian reserve <sup>a</sup>	Satisfactory	Decreased
Patient's intentions and priorities	Patient choice <sup>b</sup>	Patient choice <sup>b</sup>
Age	Young	Old
Infertility duration	Short	Long
Associated infertility factors (male infertility or tubal blockage)	No	Yes
Previous surgery for endometriosis (specifically OMA)	No	Yes
Pelvic pain intensity	Intense	Low
Ovarian endometrioma (specifically whether bilateral)	No	Yes
Associated adenomyosis	No	Yes

ART, assisted reproductive technologies; OMA, ovarian endometriomas, <sup>a</sup> Hormonal levels and antral follicle count at day 2 or 3 of the menstrual cycle<sup>b</sup> Influenced by culture, religion, educational level and the health-care system

**Figura 5:** Proceso de decisión entre cirugía y procedimientos de reproducción asistida

La cirugía laparoscópica es una excelente opción para mujeres jóvenes, con una duración corta de su infertilidad, adecuada reserva ovárica, ausencia de otros factores asociados para su infertilidad, historia previa de cirugía para Endometriosis o dolor pélvico severo.

### Preservación de la Fertilidad

La endometriosis es considerada una potencial indicación para preservación de la fertilidad <sup>(89)</sup> aunque en la práctica hay pocos estudios clínicos realizados. <sup>(90)</sup>

La evidencia sugiere que las pacientes que van a ser sometidas a Tratamientos quirúrgicos, pueden

y peritoneal disminuye el daño del esperma, ovocitos y embriones humanos por lo que se asume que in vivo pueda mejorar los parámetros de Fertilidad en Endometriosis. Se han realizado estudios en animales con la vitamina C y E, N acetilcisteína, resveratrol y melatonina, los cuales han demostrado una disminución del tamaño y el número de implantes endometriósicos.

Aún se requieren más estudios para concluir que el uso de antioxidantes pueden ser beneficiosos en pacientes con endometriosis, pero los resultados iniciales son muy alentadores.

## Conclusión

La endometriosis, es una enfermedad de importante repercusión en la vida cotidiana y fertilidad de la mujer. La dismenorrea severa es el síntoma predominante. El Ultrasonido y RMI, en manos de profesionales bien entrenados, son los instrumentos de imágenes claves para llegar a un diagnóstico adecuado de Endometriosis, sin que sea imprescindible el abordaje quirúrgico en la mayoría de los casos.

Clasificar a las pacientes con endometriosis combinando la clasificación revisada de la ASRM con el Índice de Fertilidad de Endometriosis sería lo más apropiado en una paciente que padece de infertilidad.

La endometriosis repercute en la infertilidad de la mujer por múltiples mecanismos, desde factores mecánicos, hormonales, de la calidad del ovocito y embrión hasta los factores inflamatorios e inmunológicos con importante producción de citoquinas, factores inflamatorios diversos y radicales libres entre ellos el ROS, que dañan el esperma, ovocitos y embriones.

La visión de la endometriosis con un curso de evolución natural, que se inicia desde la adolescencia nos permite plantear estrategias de manejo en forma personalizada y de acuerdo a las prioridades de la paciente, en donde el alivio del dolor y la inflamación a través del manejo médico con AINES y ACOS, progestinas o Agonistas de GnRH son la primera línea de manejo postergando en la mayoría de los casos la alternativa quirúrgica y de reproducción asistida cuando el deseo de embarazo es lo prioritario. Con este enfoque se protege el potencial reproductivo de las mujeres con Endometriosis lo cual podría repercutir en disminuir sus altas de infertilidad.

---

### Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por la autora

### Conflictos de interés

La autora no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

## Bibliografía

1. Chapron, C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* Nov;15(11):666-682. (2009).
2. Chapron, C. et al. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 92, 2009, 453-457.
3. RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. Scientific Impact Paper No. 55.
4. Chapron, C. et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum. Reprod.* 25, 884-889 (2010).
5. Menni, K., Facchetti, L. & Cabassa, P. Extragenital endometriosis: assessment with MR imaging. A pictorial review. *Br. J. Radiol.* 89(1060) April (2016).
6. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 291(04):917-932 (2015).
7. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;181:289-293 (2014).
8. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*;32(07):1393-1401 (2017).
9. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 4:312-322 (1998).
10. Bourdon M, Santulli P, Oliveira J, Marcellin L, Maignien C, Melka L, Bordonne C, Millisher AE, Plu-Bureau G, Cormier J, Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril.* Dec;114(6):1271-1277 (2020).
11. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv.* Sep;71(9):557-68 (2016).
12. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* May;38(2-03):108-118 (2020).
13. Neil P. Johnson<sup>1,2,3,\*</sup> and Lone Hummelshoj<sup>1</sup>, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium<sup>†</sup>. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.28, No.6 pp. 1552-1568 (2013).
14. DiVasta, A. D., Vitonis, A. F., Laufer, M. R. & Missmer, S. A. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 218, 324. e1-324.e11 (2018).
15. Chapron, C. et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 95, 877-881 (2011).
16. Fauconnier, A. et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 78, 719-726 (2002).
17. Ramin-Wright, A. et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* 33, 1459-1465 (2018)
18. Chapron, C. et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol. Obstet. Invest.* 53, 204-208 (2002).
19. Chapron, C. et al. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 9, 115-119 (2002).
20. Guerriero, S. et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 51, 586-595 (2018).
21. Van den Bosch, T. & Van Schoubroeck, D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: state of the art. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 51, 16-24 (2018).
22. Van den Bosch, T. et al. A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 53, 576-582 (2018).
23. Nisenblatt, V., Bossuyt, P. M., Farquhar, C., Johnson, N. & Hull, M. L. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD009591 (2016).
24. Goncalves, M. O., Podgaec, S., Dias, J. A. Jr., Gonzalez, M. & Abrao, M. S. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum. Reprod.* 25, 665-671 (2010).
25. Falcone, T. & Flyckt, R. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 131, 557-571 (2018).
26. Ling, F. W. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet. Gynecol.* 93, 51-58 (1999).
27. Carvalho LF, Rossener R, Azeem A, Malvezzi H, Simones Abrao M, Agarwal A. From conception to birth-how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life. *Minerva Ginecol.* (2013) 65:181-98.
28. Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol.* 6:1911-8 (2013).
29. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 53:429-38 (2010).
30. Gábor Máté, Lori R. Bernstein, and Attila L. Török. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis?. *Frontiers of Endocrinology, Lausanne, Noviembre, Volumen 9, Article 725* (2018).

31. Rakhila H, Bourcier N, Akoum A, Pouliot M. Abnormal expression of prostaglandins E2 and F2 $\alpha$  receptors and transporters in patients with endometriosis. *Biomed Res Int*. Vol 2015:ID 808146 (2015).
32. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril*. 108:806-14 (2017).
33. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RM, Taylor HS, Motta EL, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet*. 27:701-10 (2010).
34. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*. 9:725-9 (1994).
35. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remohí J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 8:95-103 (2002).
36. Macer LM, Taylor HST. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. (2012) 39:535-49.
37. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. (2016) 33:1363-72.
38. Khan KN, Kitajima M, Imamura T, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, et al. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod*. (2008) 23:2210-9.
39. Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod*. (2007) 22:836-42.
40. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. (1994) 61:294-9.
41. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. (2005) 3:1-21. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
42. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*. (2008) 10:1375- 404.
43. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Inertv Aging* (2007) 2:219-36.
44. Karuputhula NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Oxidative status in granulosa cells of infertile women undergoing IVF. *Syst Biol Reprod Med*. (2013) 59:91-8.
45. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. (2017) 2017:72
46. Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, et al. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis. *Reprod Sci*. (2017) 24:1493-502.
47. Alizadeh M, Mahjoub S, Esmaelzadeh S, Hajian K, Basirat Z, Ghasemi M. Evaluation of oxidative stress in endometriosis: a case-control study. *Caspian J Intern Med*. (2015) 6:25-9.
48. Carvalho LFP, Abrao MS, Biscotti C, Sharma R, Nutter B, Falcone T. Oxidative cell injury as a predictor of endometriosis progression. *Reprod Sci*. (2013) 20:688-98.
49. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Arabipour A. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis. *Cell J*. (2017) 18:582-7.
50. Márquez-Lazaro Johana, Viola-Rhenals, Monterroso-Castro Alvaro. Asociación entre endometriosis pélvica y stress oxidativo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. Vol 64 N 2 Bogotá, June 2013
51. Brown, J., Crawford, T. J., Allen, C., Hopewell, S. & Prentice, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 1, CD004753 (2017).
52. Streuli, I. et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert. Opin. Pharmacother*. 14, 291-305 (2013).
53. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
54. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017;107:533-6.
55. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016;105:734-43.e3.
56. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:473-81.
57. Cesana MC, Ferrari L, Passoni P, et al.: Reproductive prognosis in women with endometriosis after conservative surgery: A single-center experience. *Minerva Ginecol*. 2017; 69(4): 322-7.
58. Vercellini, P. et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum. Reprod*. 24, 254-269 (2009).
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591-8.
60. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med* 2017;35:54-64.
61. Rolla, Edgardo: Endometriosis: Advances, controversies in classification, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Sociedad*

- argentina de Endometriosis. Abril 2019.
62. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
  63. Jayaprakasan K, Becker C, Mittal M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. *Scientific Impact Paper No. 55. BJOG* 2017; 125:e19-e28.
  64. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014;20:217-30.
  65. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2015;30:299-307.
  66. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2009;24:2183-6.
  67. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004992.
  68. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531-1538.
  69. Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:235-241.
  70. Ertan Saridogan, Christian M Becker, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, and Col. Working group of ESGE, ESHRE and WES. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reproduction Open*, Volume 2017, Issue 4, 2017.
  71. de Ziegler, D., Borghese, B. & Chapron, C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376, 730-738 (2010).
  72. Somigliana, E. et al. Management of endometriosis in the infertile patient. *Semin. Reprod. Med.* 35, 31-37 (2017).
  73. D'Hooghe, T. M., Denys, B., Spiessens, C., Meuleman, C. & Debrock, S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil. Steril.* 86, 283-290 (2006).
  74. Van der Houwen, L. E. et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate- to-severe endometriosis. *Reprod. Biomed. Online* 28, 590-598 (2014).
  75. Rossi, A. C. & Prefumo, F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 294, 647-655 (2016).
  76. Maignien, C. et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 216, 280. e1-280.e9 (2017).
  77. Hamdan, M., Omar, S. Z., Dunselman, G. & Cheong, Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 125, 79-88 (2015).
  78. Barbosa, M. A. et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 44, 261-278 (2014).
  79. Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T. C. & Cheong, Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 21, 809-825 (2015).
  80. Yang, C., Geng, Y., Li, Y., Chen, C. & Gao, Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 31, 9-19 (2015).
  81. Sallam, H. N., Garcia-Velasco, J. A., Dias, S. & Arici, A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD004635 (2006).
  82. de Ziegler, D. et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil. Steril.* 94, 2796-2799 (2010).
  83. Drakopoulos, P. et al. Does the type of GnRH analogue used, affect live birth rates in women with endometriosis undergoing IVF/ICSI treatment, according to the rAFS stage? *Gynecol. Endocrinol.* 34, 884-889 (2018).
  84. Rodriguez-Purata, J. et al. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol. Endocrinol.* 29, 859-862 (2013).
  85. Bourdon, M. et al. Does GnRH agonist triggering control painful symptom scores during assisted reproductive technology? a retrospective study. *Reprod. Sci.* 24, 1325-1333 (2017).
  86. Bourdon, M. et al. The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: a retrospective matched cohort study. *PLOS ONE* 13, e0194800 (2018).
  87. Santulli, P. et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil. Steril.* 105, 978-987.e4 (2016).
  88. Villette, C. et al. Risks of tubo-ovarian abscess in cases of endometrioma and assisted reproductive technologies are both under- and overreported. *Fertil. Steril.* 106, 410-415 (2016).
  89. Martinez, F., International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil. Steril.* 108, 407-415.e11 (2017).
  90. Elizur, S. E. et al. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil. Steril.* 91 293.e1-3 (2009).

91. Cobo, A., Garcia-Velasco, J., Domingo, J., Pellicer, A. & Remohi, J. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum. Reprod.* 33, 2222-2231 (2018).
92. Sallwa M. Alshehre, Brenda F.Narice, Mark A. Fenwick, Mostafa Metwally. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/ intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2021) 303:3-16.
93. Llangavan K, Kalu E. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril (letter)* 2010;93,3,E10 (2010).
94. Mohamed A. Bedaiwy, Sukinah Alfaraj, Paul Yong, and Robert Casper. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* Vol. 107, No. 3, March 2017.
95. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441-61.
96. Shakiba K, Bena JF, Mc Gill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment endometriosis: a 7-year follow- up on the requirement for further surgical. *Obstet Gynecol* 2008,111:1258-92.
97. Canis M, Bourdel N, Botschorishvili, Rabischong B, Gremeau A-S. Endometrioma ovarico. *EMC Ginecologia -Obstetricia*, vol 51, N 2, Junio 2015.

---

**Correspondencia:**

Dra. Carmen Rosa Osorio Torres, Medico Ginecoobstetra. Reproducción Humana. Clínica Internacional Lima

**E-mail:** carmen.osorio@medicos.ci.pe