

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

AUTORES

1. Vicente López Villaverde¹

¹ Embryocenter, Sevilla

CORRESPONDENCIA

Vicente López Villaverde

Embryocenter, Sevilla (España)

Email: vlopezvilla@gmail.com

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad sistémica, inflamatoria y crónica, dependiente de estrógenos que causa infertilidad y dolor pélvico crónico. Se asocia a infertilidad, alteraciones inmunológicas y complicaciones gestacionales. Su diagnóstico no resulta fácil por la ambigüedad de sus manifestaciones clínicas y por la complejidad de ciertas pruebas complementarias. Desconocemos con exactitud su etiopatogenia, aunque cada vez más vamos profundizando en mecanismos fisiopatológicos que la perfilan con mayor precisión. Uno de los inconvenientes para su correcto abordaje en la medicina reproductiva ha sido la manera de valorar su implicación en la fertilidad, más allá de las diferentes clasificaciones respecto de su extensión, pero también han influido las diferentes pautas médico-quirúrgicas, sobre todo en su enfoque inicial. Aunque las distintas Sociedades Científicas han aportado uniformidad en su abordaje actual con técnicas de producción asistida, aún quedan retos importantes a resolver relacionados con la calidad ovocitaria o embrionaria. Este trabajo pretende una puesta al día del conocimiento sobre esta patología.

Palabras clave:

endometriosis, esterilidad, etiopatogenia, tratamiento, fecundación in vitro

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic, inflammatory, systemic, estrogen-dependent disease that causes infertility and chronic pelvic pain. It is related to infertility, immunological alterations and gestational complications. Diagnosis of endometriosis is difficult due to the broad variety of clinical manifestations as well as the complexity of certain complementary tests. Even though we do not know exactly its etiopathogenesis, we are deepening and elaborating on its pathophysiological mechanisms.

How we assess its fertility implications has been a great challenge in reproductive medicine. Furthermore, its different classifications regarding its extension, and the diversity of medical-surgical guidelines have also had an influence, especially in its initial focus. Even though Scientific Societies have provided an uniform approach in assisted reproductive techniques, there are still important challenges in order to relate oocyte or embryo quality. This work aims to update knowledge about this pathology.

Keywords:

endometriosis, infertility, etiopathogenesis, treatment, in vitro fertilization



... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad que afecta alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva ⁽¹⁾, estimándose que más de 190 millones de mujeres podrían padecerla en todo el mundo ⁽²⁾.

Constituye una de las principales causas de infertilidad y dolor pélvico, observándose hasta en el 50 % de las mujeres con historia de infertilidad (3,4) y entre el 50-80% de las mujeres con dolor pélvico ⁽⁵⁾, con un pico de incidencia comprendido entre los 25 y los 35 años ⁽⁶⁾.

Las hijas de madres con endometriosis confirmada quirúrgicamente tienen más del doble de riesgo de desarrollar la enfermedad que las hijas de madres sin endometriosis y, a su vez, las mujeres con endometriosis que tienen un pariente de primer grado afectado tienden a desarrollar formas más graves de la enfermedad ⁽⁷⁾.

Sin embargo, el diagnóstico preciso de esta enfermedad no es fácil, y prueba de ello es que solo 65% de las mujeres son diagnosticadas inicialmente. Una barrera para el reconocimiento y el tratamiento tempranos radica en la laparoscopia diagnóstica, una indicación que ocasiona una demora diagnóstica de entre 4 y 11 años ⁽⁸⁾. Además, la ausencia de lesiones visibles no excluye el diagnóstico de endometriosis ya que se ha documentado endometriosis oculta en muestras de biopsia peritoneal al azar ⁽⁹⁾.

La endometriosis se puede describir como una enfermedad sistémica, inflamatoria crónica, debilitante y dependiente de estrógenos, que está

asociada con dolor pélvico crónico, infertilidad, alteraciones inmunológicas y complicaciones del embarazo.

Aunque sus lesiones se caracterizan por contener un tejido similar al del endometrio fuera del útero, aunque generalmente están limitadas a la cavidad abdominal, la presencia en ellas de citocinas proinflamatorias y los cambios en las poblaciones de células inmunitarias circulantes crea un entorno inflamatorio generalizado que provoca su extensión fuera de la pelvis y un estado de inflamación sistémica ⁽⁵⁾, responsable entre otras, de manifestaciones neurológicas que incluyen mayor sensibilidad al dolor y trastornos en el estado de ánimo ⁽¹⁰⁾.

Los síntomas incluyen desde dolor pélvico crónico (dismenorrea, dolor pélvico acíclico, dispareunia, disquecia, disuria), con una gravedad que va desde leve a limitante, a una situación de infertilidad; sin embargo, también puede cursar de manera asintomática.

Las opciones de tratamiento para el dolor incluyen diferentes tratamientos médicos y hormonales, o cirugía, mientras que para la infertilidad se ha utilizado la cirugía y/o las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

TOPOGRAFÍA DE LAS LESIONES

La variedad topográfica de las lesiones dentro de la cavidad pélvica es amplia, con lesiones superficiales o profundas que pueden estar localizadas en perito-

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

neo, intraováricas (endometrioma), alrededor del útero, o también afectando a vías urinarias, intestino o vagina.

Tradicionalmente, se reconocen tres fenotipos de lesiones de endometriosis: peritoneales, ováricas (endometrioma) y profundas.

La endometriosis peritoneal se caracteriza por la presencia de implantes, a menudo polimorfos, de tejido endometrial heterotópico en la superficie del peritoneo pélvico, aunque pueden encontrarse por todo el abdomen. Constituye el tipo de endometriosis más difícil de diagnosticar ya que no es fácilmente visible mediante las técnicas de imagen no invasivas disponibles y requiere su visualización directa mediante laparoscopia o laparotomía.

La endometriosis ovárica con presencia de quistes endometriósicos, comúnmente llamados endometriomas, es el tipo de endometriosis más fácil de diagnosticar por su accesibilidad a la exploración ecográfica.

La endometriosis profunda se define como la presencia de nódulos fibróticos infiltrantes en los espacios pélvicos peritoneales, con una profundidad de invasión mayor de 5 mm, o que afectan a la capa muscularis de vísceras huecas⁽¹¹⁾. Aunque estos nódulos son ubicuos, es habitual encontrarlos en el tabique rectovaginal, ligamentos uterosacros y pared del rectosigma, con diferentes grados de invasión que pueden incluso llegar a producir cuadros obstructivos. Se considera que esta forma de endometriosis es la más avanzada y la que con

más frecuencia se asocia a sintomatología dolorosa.

En general, la localización de las lesiones endometriósicas pélvicas, por orden decreciente de frecuencia, sería: ovarios, fondos de saco anterior y posterior, ligamentos anchos posteriores, ligamentos uterosacros, útero, trompas de Falopio, colon y apéndice sigmoide⁽¹²⁾. Otras localizaciones menos comunes afectarían al ciego, íleon (manifestándose como dolor abdominal cíclico, meteorismo, tenesmo, estreñimiento, melena, diarrea, vómitos y hematoquecia), estructuras genitourinarias, como la vejiga urinaria o uréteres (causando disuria recurrente y dolor suprapúbico o hematuria microscópica cíclica), vagina, cuello uterino, o tabique rectovaginal (provocando defecación dolorosa).

Algunas zonas de más rara distribución anatómica se han reportado en el himen, pulmón, globo ocular, cerebro y nervios ubicados en los compartimentos pélvicos, así como en cicatrices quirúrgicas⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Por lo tanto, debido a su amplia ubicación y a la complejidad de los síntomas, la endometriosis puede imitar un gran número de enfermedades y, por ello es fundamental que la anamnesis nos dirija hacia un enfoque clínico correcto.

Histológicamente, la endometriosis se define como presencia de glándulas endometriales y estroma ectópicos, a menudo con hemosiderina⁽¹⁷⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

TEORIAS SOBRE SU ORIGEN

La endometriosis fue descrita por Rokitansky en 1860 como presencia de células similares al endometrio en el miometrio⁽¹⁸⁾. En 1897, Cullen llamó a estas lesiones adenomiomas, observándolas en el tabique rectovaginal⁽¹⁹⁾; posteriormente en 1921, Sampson las describió como quistes de chocolate en el ovario⁽²⁰⁾ y algo más tarde se les reconoció como lesiones típicas negras arrugadas. En 1990, Cornillie, identificó la endometriosis profunda⁽²¹⁾.

La primera hipótesis sobre su génesis fue realizada por Giroux en el siglo XIX, considerándose que las lesiones de endometriosis eran debidas a cambios metaplásicos como consecuencia de la transformación de una célula diferenciada en otra diferenciada⁽²²⁾.

En 1925, Sampson lanzó la hipótesis de la menstruación y la implantación retrógradas⁽²³⁾ que se popularizó debido al demostrarse que las células endometriales eran viables con potencial de implantación. Sin embargo, cuando se comprobó que la menstruación retrógrada se producía en casi todas las mujeres, esta teoría tuvo que soportar la crítica de por qué no todas las mujeres la desarrollaban.

En 1986, Jansen⁽²⁴⁾ identificó las lesiones no coloreadas como lesiones sutiles de endometriosis que representaban las primeras etapas después de la implantación. Esta observación estimuló la búsqueda de lesiones pequeñas o microscópicas en el peritoneo de aspecto normal con el supuesto de que se trataba de un fenómeno fisiológico que ocurría de forma intermitente en todas las mujeres, desapareciendo y

reapareciendo en otros lugares⁽²⁵⁾.

Aunque nunca se ha demostrado la progresión de formas sutiles a otras más evolucionadas de endometriosis, el concepto de endometriosis como enfermedad progresiva sigue siendo ampliamente aceptado y una prueba de ello es la clasificación de la endometriosis de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS)⁽²⁶⁾.

En 2019, la teoría genética-epigenética (GE) de Koninckx⁽¹⁾ postuló que las mujeres nacen con características específicas genéticas y epigenéticas, explicando el aspecto hereditario, la susceptibilidad al desarrollo de endometriosis y muchos factores asociados como la infertilidad, los cambios endometriales y plasmáticos.

La gran rapidez de crecimiento del endometrio le convierte en un tejido muy vulnerable a los errores favorecidos por los agentes mutagénicos, como la radiación, la contaminación por dioxinas, el estrés oxidativo generado por la menstruación retrógrada, o los cambios en el microbioma pélvico.

Hoy en día, aquella concepción metaplásica de Giroux, podría entenderse como un conjunto de cambios epigenéticos que transformarían a una célula diferenciada, o a una célula madre o de la médula ósea, en otra célula diferenciada que, en función del tipo de cambios epigenéticos, podría ser reversible o irreversible.

Cada lesión típica, ovárica quística, o profunda, se comporta como un tumor clonal que comienza desde una célula (si una mujer tiene 10 lesiones diferentes,

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

tendrá 10 clones diferentes) y ello explica por qué las lesiones endometriósicas son heterogéneas, con distinta actividad de aromatasa y resistencia a los progestágenos⁽²⁷⁾. El inicio de un nuevo clon de endometriosis sería la consecuencia de un conjunto de incidentes epigenéticos.

Según la teoría GE⁽¹⁾, la endometriosis solo comenzaría cuando el conjunto acumulativo de incidentes epigenéticos heredados y adquiridos superase un determinado umbral, pero este acúmulo de cambios epigenéticos también determinaría el crecimiento posterior en el entorno de la cavidad peritoneal. La teoría de la implantación de Sampson sería incapaz de explicar esta variabilidad biológica o el aspecto clonal de las lesiones de endometriosis.

Conocemos que la evolución de las lesiones de endometriosis típicas, quísticas y profundas parece autolimitada, ya que la variabilidad de su gravedad no aumenta con la edad. Después de un periodo de crecimiento, posiblemente como consecuencia de la fibrosis, las lesiones dejan de crecer y se vuelven inactivas. El volumen de lesiones de endometriosis profunda (cm³) se ha comprobado que no varía entre 24 y 50 años, independientemente del número de hijos⁽²⁸⁾.

Inciendiando en la teoría genética-epigenética, se han identificado de 14 a 16 regiones genómicas correlacionadas con un mayor riesgo en la aparición de endometriosis y se ha reconocido que los cromosomas 1, 9, 12, muestran varios genes objetivo potenciales como LINC00339, CDC42, CDKN2A-AS1 y VEZT⁽²⁹⁾ que tienen una regulación génica alterada.

En un estudio de 24 pacientes con endometriosis, se identificaron mutaciones somáticas en genes relacionados con el cáncer (KRAS, ARID1A, PIK3CA y PPP2R1A), lo que brinda una explicación adicional sobre cómo las lesiones invaden y sobreviven⁽³⁰⁾.

Sin embargo, aún son necesarios estudios futuros para identificar los genes diana en cada región y determinar cómo funcionan las alteraciones de estos objetivos para aumentar el riesgo de desarrollar endometriosis.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Podemos resumirlos en una serie de acontecimientos localizados en la cavidad abdominal que conducen a un entorno peritoneal hiperestrogénico y proinflamatorio.

El estrés oxidativo desencadenado favorecería la existencia de cambios epigenéticos en el tejido ectópico, con respuestas inmunes aberrantes y una resistencia a la acción inhibitoria proliferativa y antiinflamatoria de la progesterona que, al final, van a favorecer el crecimiento y supervivencia de los implantes endometriósicos.

1. Mecanismos hormonales:

En las mujeres, el líquido peritoneal es principalmente un exudado ovárico que experimenta cambios durante el ciclo menstrual y alcanza volúmenes de hasta 400 ml en periodo periovulatorio. Durante la ovulación, el folículo roto drena grandes cantidades de hormonas esteroideas con concentraciones en la

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

cavidad peritoneal que llegan a ser de 100 a 1000 veces más elevadas que en el plasma ⁽³¹⁾.

En general, la acción de los estrógenos es la de estimular el crecimiento del endometrio e inducir la expresión de receptores de progesterona. La progesterona, por su parte, detiene el crecimiento endometrial y provoca cambios glandulares y decidualización que lo preparan para la implantación.

El crecimiento de los implantes endometriósicos depende del estradiol. Desde finales de la década de 1990, conocemos que la aromatasa P450 se expresa tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico de pacientes con endometriosis, y que no es posible su detección en el endometrio eutópico de mujeres sanas ⁽³²⁾. El aumento de la producción de E2 en las lesiones endometriósicas explica que las concentraciones de E2 en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis sean más elevadas que las existentes en los controles normales ⁽³³⁾.

Los efectos de E2 están mediados en el endometrio eutópico por los receptores de estrógeno, ER- α y ER- β , aunque el ER- α parece ser el mediador más importante de la actividad estrogénica en este tejido sano ⁽³⁴⁾.

Por el contrario, en el tejido endometriósico se han observado niveles más elevados de ER- β , y niveles más bajos de ER- α ⁽³⁵⁾. La metilación deficiente del promotor de ER- β y otros mecanismos epigenéticos acompañantes, podrían dar como resultado una sobreexpresión patológica de ER- β en las células estromales endometriósicas. Los niveles altos de

ER- β suprimen la expresión de ER- α .

El incremento en la actividad aromatasa en las lesiones endometriósicas conduce a un aumento local en la producción de estradiol y convierte al ambiente peritoneal en un escenario proinflamatorio al aumentar la producción de prostaglandina E2 por activación de la ciclooxigenasa-2 en las células endoteliales uterinas.

En este contexto, la progesterona encuentra unas condiciones de resistencia a su acción fisiológica (inhibitoria proliferativa y antiinflamatoria) debido a:

- a) la sobreexpresión del receptor de estrógeno beta (ER- β) que facilita el crecimiento del tejido ectópico y perpetúa la inflamación.
- b) la baja relación entre las isoformas de receptores de progesterona, PR-B/PR-A en los implantes endometriósicos. Dado que el PR-A es un represor dominante del PR-B y que el PR-B es un fuerte transactivador en respuesta a la progesterona, la resistencia a la progesterona está mediada en parte por la disminución de estos receptores PR-B ^(36,37).
- c) el menor número de genes objetivo de progesterona durante la ventana de implantación existente en las mujeres con endometriosis, lo que extendería esta resistencia al endometrio eutópico ⁽³⁸⁾.
- d) la presencia de menstruación retrógrada, que produce una sobrecarga de hierro hacia el peritoneo y potencia, junto con los cambios en el microbioma, un ambiente de estrés oxidativo ⁽³⁹⁾. Este estrés podría contribuir en los mecanismos epigenéticos

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

implicados en la resistencia a la progesterona (participando en la hipermetilación del sitio promotor de PR-B (silenciado) y en la hipometilación del ER- β (activado)), ampliando la supervivencia de las lesiones mediadas por estrógenos.

2. Participación de stem cells:

Otro aspecto importante a considerar es que, en las mujeres con endometriosis, durante la menstruación se vierten más células madre endometriales progenitoras al líquido peritoneal que pueden posteriormente diferenciarse en células endometriósicas y participar en el establecimiento de lesiones ectópicas⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

El stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), una quimiocina involucrada en la migración hematopoyética y mesenquimal de células madre⁽⁴³⁾. Se ha demostrado que esta quimiocina está aumentada en los implantes endometriósicos por el mayor estímulo estrogénico existente. El SDF-1 aumentado podría atraer a más células madre hacia estos implantes permitiendo su difusión y desarrollo en las lesiones de endometriosis ectópica⁽⁴⁴⁾.

3. Mecanismos inmunológicos:

Aunque la inmunología de la cavidad peritoneal es específica y diferente del plasma, con diferentes concentraciones de macrófagos y citocinas, los cambios inflamatorios agudos inducidos por los implantes endometriósicos van a inducir una disfunción inmunológica y unas respuestas aberrantes en una amplia gama de células.

Esta disfunción incluye a neutrófilos, macrófagos y

unos comportamientos alterados de las NK, células T y células B⁽⁴⁵⁾ que no pueden inducir su destrucción⁽⁴⁶⁾.

Se ha observado que los neutrófilos en los tejidos endometriósicos muestran una menor tasa de apoptosis, sugiriéndose la presencia de factores antiapoptóticos en el plasma de mujeres que padecen la enfermedad⁽⁴⁷⁾.

El aumento de macrófagos, incrementando la producción de VEGF, IL-8, TNF- α y la angiogénesis, favorecen la permanencia de los implantes^(48,49). El incremento de IL-6, que disminuye la citotoxicidad de las NK, también colabora en esta supervivencia⁽⁵⁰⁾.

Por otra parte, la activación alterada de las células B conduce a un incremento de anticuerpos antinucleares, anti-DNA y antifosfolípidos, sugiriendo que la endometriosis tiene características similares a las de las enfermedades autoinmunes⁽⁵¹⁾.

Los receptores Toll-like (TLR) son una familia de glicoproteínas transmembrana que regulan la actividad de los factores inmunes e inflamatorios modulando la respuesta inmune innata y la activación de procesos específicos de secreción de citocinas para regular el microambiente inflamatorio.

Hasta la fecha, se han identificado más de 13 miembros de la familia TLR, siendo el más estudiado el receptor 4 (TLR4) y el receptor similar al de Toll 2 (TLR2). Algunos estudios han demostrado que la expresión de TLR4 está disminuida en pacientes con endometriosis⁽⁵²⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

4. Patrones de expresión alterados en miRNA:

Los cambios en los patrones de expresión de miRNA de las células estromales del endometrio son otro mecanismo que podría estar involucrado en la patogénesis de la endometriosis ⁽⁵³⁾.

Los miRNA son moléculas de RNA pequeñas y no codificantes que se unen y modulan la traducción de RNAm participando en procesos fisiológicos de proliferación y diferenciación celular, apoptosis, hipoxia, angiogénesis, inflamación y remodelación de la matriz extracelular o reparación de tejidos.

Los miRNA se expresan de forma diferente en mujeres con endometriosis y en las que no la tienen ^(54,55).

Los miR-196a, miR-29c y miR-9, están sobreexpresados en mujeres con endometriosis lo que conduce a una disminución de las concentraciones de PR-B y sus genes diana, que explica un mecanismo para la resistencia a la progesterona ^(55,56). Las concentraciones elevadas de miR-451c causan la proliferación y supervivencia celular ⁽⁵⁵⁾.

El aumento de las concentraciones séricas de miR-125-5p y la disminución de las concentraciones de let-7b llevaron a un aumento de la producción de citocinas inflamatorias en mujeres con endometriosis ⁽⁵⁷⁾ que provocan un entorno inflamatorio generalizado que se extiende fuera de la pelvis.

Por todo ello, los miRNA podrían constituir otro mecanismo por el que la endometriosis induciría un estado persistente e inflamatorio sistémico

Otra situación bien diferente es la que se plantea para la endometriosis profunda. Mientras que las células de endometriosis implantadas superficialmente en el peritoneo crecen y se desarrollan en un microambiente específico del líquido peritoneal (estrógenos, progestinas, citocinas, factores de crecimiento, hormonas de crecimiento y factores angiogénicos), las capas más profundas están más influenciadas por las concentraciones de hormonas plasmáticas; por eso no es de extrañar que éstas sean más activas y estén en fase con el endometrio ⁽⁵⁸⁾. Esta observación, junto con una profundidad de distribución bifásica, fue uno de los argumentos para definir la endometriosis profunda como endometriosis de más de 5 mm ⁽⁵⁹⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

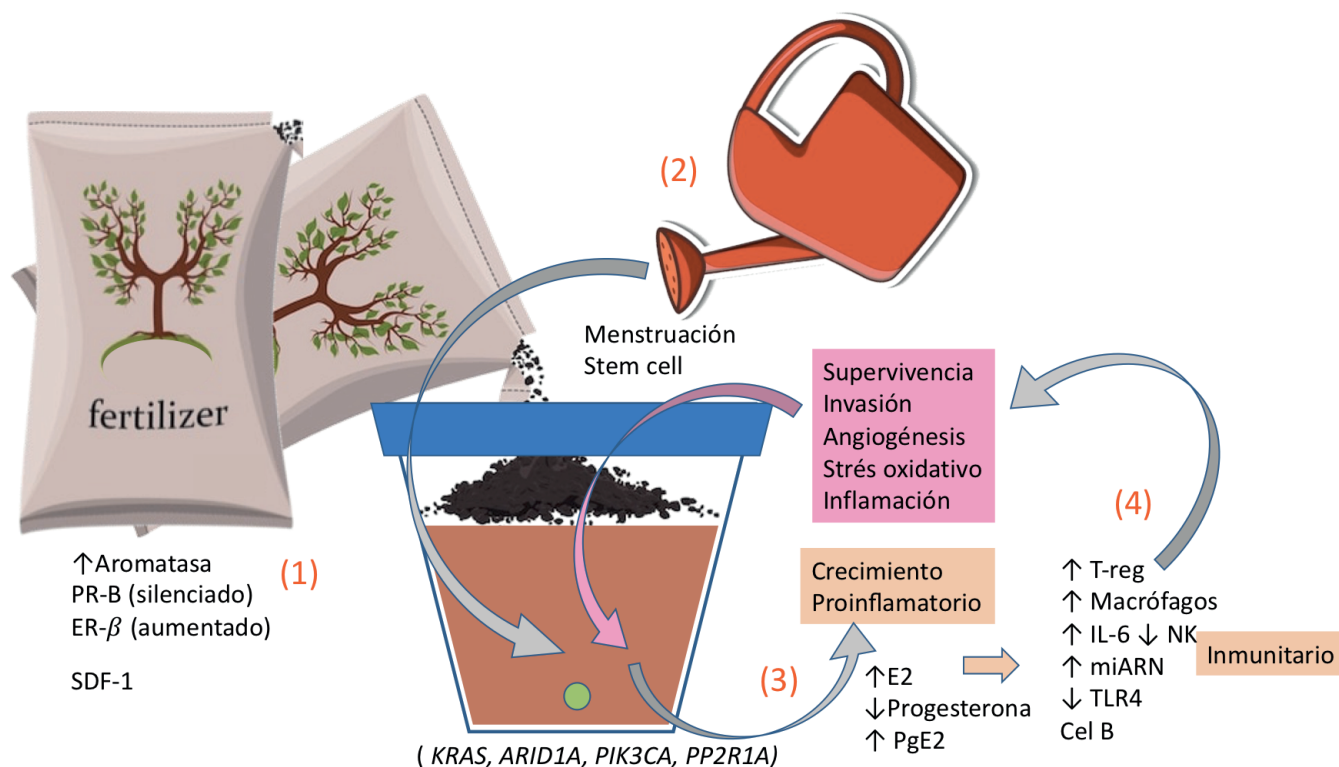


Figura 1.- Mecanismos implicados en la patogénesis de la endometriosis

(1) Condiciones previas:

- Semillas (círculo verde) representadas por los genes de reparación del ADN y crecimiento celular
- Un terreno abonado con cambios epigenéticos (que activan la aromatasa) y receptores de PR-B silenciados y ER aumentados. Estas condiciones favorecerán un desequilibrio a favor de la producción de estradiol y disminución de la síntesis de progesterona
- Aumento del factor estromal derivado 1 (SDF-1) que atraerá más stem cell hacia el implante.

(2) Cuando el terreno se “riega” con las menstruaciones que aportan factores oxidativos y una presencia anormal aumentada de stem cell endometriales, se activan las condiciones preexistentes.

(3) Se desencadena una actividad hiperestrogénica favorecida por el aumento de ERβ y de la actividad aromatasa que no puede ser contrarrestada por la progesterona. Se crean condiciones favorables para el crecimiento de implantes, potenciadas por la SDF-1 que atrae más stem cell, y por un estado inflamatorio producido por la liberación de PGE2. **(4)** Esta situación conduce a una alteración inmunitaria pélvica favorecida por los altos niveles hormonales que se van acumulando y que al final pone en marcha respuestas alteradas que conducen a la supervivencia e invasión de los implantes y a una inflamación que perpetúa el ciclo. El aumento de las células T reg, favorece la supervivencia, proliferación e invasión de los implantes. El aumento de macrófagos potencia esta respuesta aumentando la angiogénesis. El aumento de la IL-6, disminuyendo la eficacia de las NK, aumenta la supervivencia de los implantes. La disregulación de los miRNA y la disminución de la expresión de los receptores toll-like (TLR4) potencian los mecanismos inflamatorios, y la alteración de células B, potencia el mecanismo inflamatorio autoinmunitario.

La tormenta se hace perfecta cuando los estrógenos siguen potenciando el ciclo.

Mientras este ambiente actúa sobre los implantes superficiales, la endometriosis profunda depende de las hormonas plasmáticas.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

FACTORES DE RIESGO

Se ha sugerido que la aparición de la endometriosis podría depender de la interrelación entre los mecanismos descritos anteriormente (perfil genético, actividad hormonal, estado inmunitario o inflamatorio) y otros, derivados de factores ambientales, estilo de vida, historia familiar o estado ginecológico y reproductivo.

Los contaminantes medioambientales (bisfenol A, dioxina, bifenilos policlorados, ésteres de ftalato, contaminantes organoclorados, o los perfluoroquímicos) actuarían a través del estrés oxidativo generado, modulando la actividad inmunológica o alterando la homeostasis hormonal ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

La ingesta de cafeína y alcohol podrían influir en la aparición de endometriosis por su capacidad de activar la aromatasa y aumentar la conversión de la testosterona en estrógeno ⁽⁶³⁾.

Este aumento en los niveles de estrógenos producidos durante el desarrollo de actividades físicas intensas sugeriría desaconsejar esta práctica en mujeres con endometriosis, al contrario de lo que ocurre con el ejercicio de intensidad normal, que podría tener un efecto protector al reducir el estado inflamatorio y el estrés oxidativo ⁽⁶⁴⁾.

Con respecto al tabaquismo, no se dispone de evidencia suficiente para relacionar este hábito con el riesgo de endometriosis ⁽⁶⁵⁾.

Mientras que el consumo de fruta y verduras frescas parecen disminuir el riesgo, el consumo de carne roja

arece aumentarlo ⁽⁶⁶⁾.

Entre los antecedentes ginecológicos, la edad de aparición de la menarquia, duración del ciclo menstrual, paridad, uso de anticonceptivos o el bloqueo tubárico, como factores de riesgo o de protección, se justifican por la mayor o menor acumulación de células endometriales en la cavidad que originan, o por los cambios en el microbioma intestinal o por las diferentes concentraciones de estradiol.

Sin embargo, siguen siendo necesarios estudios bien diseñados para probar las teorías relacionadas con la patogénesis, establecer la relación precisa entre la morbilidad reproductiva y la endometriosis, o identificar factores genéticos específicos y establecer riesgos a largo plazo ⁽⁶⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas de imagen tienen un papel principal en el diagnóstico de esta patología, pero en la actualidad, la incorporación diagnóstica de los biomarcadores está demostrando ser de gran utilidad. **(Cuadro 1)**

A) ECOGRÁFICO:

El ultrasonido transvaginal es la herramienta de imagen más utilizada en el diagnóstico de endometriosis, con un 93-98 % de sensibilidad y un 95-97% de especificidad para los endometriomas ováricos ⁽⁶⁷⁻⁷²⁾. Sin embargo, solo posee una capacidad limitada cuando se intentan visualizar lesiones peritoneales ⁽⁷³⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

En más del 80% de los casos el endometrioma se observa como una formación quística unilocular (generalmente entre 1 y 4) con ecogenicidad homogénea de bajo nivel, que presenta un patrón ecográfico denominado como “en vidrio esmerilado” o ground glass, y una cápsula gruesa con vascularización ausente o moderada. En menos ocasiones el patrón es “atípico”, con un patrón multilocular (> 4 lóculos) y presencia de componentes sólidos o papilares sin vascularización interna o ecorrefringencias en el interior del quiste⁽⁷⁴⁾.

Las lesiones ecográficas de endometriosis profunda aparecen en forma de nódulos hipoeoicos redondeados, con afectación, al menos, de la capa muscular vesical y/o rectal o a nivel de ligamentos uterosacros⁽⁷⁵⁾.

En 2016, un grupo de consenso internacional aconsejó la ejecución de 4 pasos ecográficos para optimizar esta técnica⁽⁷⁶⁾:

1º: una evaluación rutinaria del útero y los anejos; 2º: evaluación de la sensibilidad y la movilidad ovárica; 3º: evaluación del fondo de saco de Douglas utilizando el "signo de deslizamiento"; 4º: exploración del compartimento anterior y posterior, evaluando los nódulos de endometriosis infiltrativa profunda.

La ecografía transvaginal y/o transrectal de alta frecuencia y ángulo de exploración de 360° y la RMN a veces, se muestran imprescindibles para una correcta valoración de la extensión de la enfermedad. (relleno de vagina y/o recto con suero salino o gel sonográfico).

B) RMN (Resonancia magnética)

La resonancia magnética puede mejorar el diagnóstico y estimar la profundidad de la invasión de la endometriosis infiltrada profunda, especialmente en las lesiones rectosigmoideas, con una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 96%⁽⁷³⁾.

Las características de la RMN de las lesiones endometriósicas consisten en puntos de señal de alta intensidad en imágenes T2W, que se correlacionan con las glándulas endometriósicas, o puntos de señal de alta intensidad en imágenes T1W, relacionados con focos hemorrágicos en lesiones fibromusculares⁽⁷⁷⁾.

A pesar de sus altas puntuaciones de sensibilidad y especificidad en la detección de endometriosis, la RMN presenta limitaciones en casos de endometriosis intestinal infiltrante profunda por el peristaltismo intestinal reducido, o en casos de variaciones anatómicas de estructuras como el tabique rectovaginal o en la situación de un útero en retroflexión. Dichos eventos pueden afectar la precisión del diagnóstico, lo que requiere un enfoque quirúrgico para ayudar a evaluar la extensión de la enfermedad⁽⁷⁸⁾.

Aunque la RMN es una opción para la enfermedad peritoneal, normalmente no puede detectar lesiones superficiales⁽⁵⁾.

C) BIOMARCADORES:

C1. CA-125:

El CA-125, es un antígeno de glicoproteína de alto peso molecular expresado en algunos derivados del epitelio celómico que se ha utilizado como marcador para el cáncer de ovario de células epiteliales. En la

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

endometriosis posee una buena especificidad (93%) en valores ≥ 30 unidades/ml, aunque su sensibilidad es baja (53%)^(79,80).

C2. MARCADORES ALTERNATIVOS:

En los últimos años, la investigación se ha centrado en identificar marcadores alternativos, que tengan en cuenta la naturaleza sistémica de la endometriosis.

C2.1. mRNA CIRCULANTES:

Los miARN circulantes se han considerado candidatos prometedores de biomarcadores porque son estables en circulación y tienen perfiles de expresión altamente específicos

La combinación de miARN, let-7b, let-7d, let-7f, miR-3613, miR-451 y miR-125b-5p, distinguió a los pacientes con endometriosis de los controles⁽⁸¹⁾.

Un estudio prospectivo y ciego mostró que la combinación de miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-61, miR-342-3p, miR-451a, miR-3613-5p y let-7b, podría usarse para identificar con precisión a los pacientes con endometriosis mediante un

área bajo la curva⁽⁸²⁾.

En investigación animal, tanto el let-7b (por sus efectos antiinflamatorios) como el miR-451, han sido propuestos como posibles objetivos terapéuticos. La administración de let-7b en un modelo murino de endometriosis, produjo una regresión de las lesiones y una disminución de la expresión de ER- β , aromatasa y de IL-6⁽⁸³⁾.

C2.2. ESTADO DE LOS RECEPTORES HORMONALES:

El estado de los receptores hormonales también podría ser útil como biomarcador para predecir la respuesta a la terapia. En un estudio de muestras de lesiones endometrióticas humanas, la expresión del receptor de progesterona se correlacionó con la respuesta a la terapia basada en progesterona. Todas las mujeres cuyas lesiones tenían una expresión alta del receptor de progesterona respondieron a la terapia basada en progestágenos, mientras que solo lo hizo el 6% de las mujeres que tenían una expresión baja del receptor⁽⁸⁴⁾.

ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL:

98 % de sensibilidad y 95 % de especificidad
No es útil en lesiones peritoneales

RMN:

91% de sensibilidad y 96 % de especificidad.
No detecta lesiones superficiales

BIOMARCADORES:

CA-125: ≥ 30 u/ml (especificidad 93% y sensibilidad 53%)

miARN circulantes: $\uparrow$ miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p, and miR-451a
 $\downarrow$ miR-3613-5p and let-7b. (AUC: 0.93)
let-7b: antiinflamatorio; miR-451 terapéuticos.

PR: el estado de los receptores hormonales es útil como biomarcador para predecir la respuesta a la terapia

Cuadro 1.- Exploraciones diagnósticas no invasivas.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

En 2022, la ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana) publicó una guía actualizada sobre el manejo (diagnóstico y tratamiento) de la endometriosis para el dolor y enfermedad asintomática o extrapélvica. De las 109 recomendaciones que hace, las 9 primeras (R1-R9) se centran en el diagnóstico de esta patología.^(85,86)

R1. El grupo de expertos (GDG) recomienda que los médicos consideren el diagnóstico de sospecha de endometriosis en personas que presenten los siguientes signos y síntomas cíclicos y no cíclicos: dismenorrea, dispareunia profunda, disuria, disquécia, sangrado rectal doloroso o hematuria, dolor en la punta del hombro, catamenial. neumotórax, tos cíclica/hemoptisis/dolor torácico, hinchazón y dolor cíclico de la cicatriz, fatiga e infertilidad

Aunque actualmente no existe evidencia de que un registro diario de síntomas/cuestionario/aplicación reduzca el tiempo de diagnóstico o conduzca a un diagnóstico más temprano, el GDG considera su beneficio potencial para complementar el proceso tradicional de toma de antecedentes, ya que ayuda a objetivar el dolor y empoderar a las mujeres. para demostrar sus síntomas (conclusión, no recomendación).

R2. Se debe considerar el examen clínico, incluido el examen vaginal cuando corresponda, para identificar nódulos profundos o endometriomas en pacientes con sospecha de endometriosis, aunque la precisión diagnóstica es baja.

R3. En mujeres con sospecha de endometriosis, se

deben considerar pasos de diagnóstico adicionales, incluidas imágenes, incluso si el examen clínico es normal.

R4. Los médicos no deben utilizar la medición de biomarcadores en tejido endometrial, sangre, fluidos menstruales o uterinos para diagnosticar la endometriosis.

R5. Se recomienda a los médicos que utilicen imágenes (ultrasonido o RNM) en el diagnóstico de endometriosis, pero deben ser conscientes de que un hallazgo negativo no excluye la endometriosis, particularmente la enfermedad peritoneal superficial.

R6. En pacientes con resultados de imagen negativos o donde el tratamiento empírico no tuvo éxito o fue inapropiado, el GDG recomienda que los médicos consideren ofrecer laparoscopia para el diagnóstico y tratamiento de sospecha de endometriosis.

R7. El GDG recomienda que la identificación laparoscópica de las lesiones endometrióticas se confirme mediante histología, aunque una histología negativa no descarta por completo la enfermedad.

El GDG concluyó que tanto la laparoscopia diagnóstica como el diagnóstico por imagen puede combinarse con tratamiento empírico (anticonceptivos hormonales o progestágenos) y considerarse alternativa en mujeres con sospecha de endometriosis. Los pros y los contras deben discutirse con el paciente (conclusión, no recomendación).

R8. Se debe considerar el seguimiento y el apoyo psicológico en mujeres con endometriosis confirmada, particularmente endometriosis profunda y ovárica,

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

aunque actualmente no hay evidencia del beneficio del monitoreo regular a largo plazo para la detección temprana de recurrencia, complicaciones o malignidad

R9. La frecuencia apropiada y el tipo de seguimiento o el seguimiento es desconocido y debe ser individualizado basado en tratamientos anteriores y actuales, y la gravedad GPP de la enfermedad y los síntomas. Aunque no existen estudios adecuados para respaldar los beneficios del diagnóstico temprano versus tardío, el GDG recomienda que, en mujeres sintomáticas, se deben hacer intentos para aliviar los síntomas, ya sea por tratamiento empírico o después de un diagnóstico de endometriosis (conclusión,

no es una recomendación).

CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

Basándose en las descripciones proporcionadas por Rokitansky, Cullen y Pfannestiel, en el año 1918 Lockyer intentó clasificar la endometriosis en base a su ubicación anatómica⁽⁸⁷⁾.

Desde 1973, los médicos han propuesto sistemas de clasificación para la endometriosis, y hasta ahora se han desarrollado 22 sistemas diferentes (**Cuadro 2**), estadiándola en estadios o niveles para relacionarlas con los resultados del tratamiento o el pronóstico⁽⁸⁸⁾.

CLASIFICACIÓN	(*)	Basada en
#ENZIAN	2021	Cirugía o imagen
Adhesion scoring system	2020	US
ENDOGRAM	2019	Marcadores en biopsia
ENDORECT	2019	Clínica, US, RMN
Bowel Endometriosis Syndrome (BENS) score	2017	Síntomas
Preoperative ultrasound based endometriosis staging system (UBESS)	2016	US
Classification of ureteral endometriosis	2015	Cirugía
EPHect SSF - EPHect MSF (surgical form)	2014	Cirugía
Clinical score	2014	Síntomas
LSD/MURO	2013	Colonoscopia virtual
ECO system	2012	Extensión, síntomas y objetivos
Deep endometriosis staging form	2011	US
Endometriosis Fertility Index (EFI)	2010	Cirugía y parámetros
ENZIAN	2005	Cirugía o RMN
Chapron	2003	Cirugía
ASRM revised	1997	Cirugía
TOP classification	1993	Cirugía
Revised American Fertility Society (rAFS)	1985	Cirugía
American Fertility Society (AFS)	1979	Cirugía
Buttram	1978	Cirugía
Kistner	1977	Cirugía
Acosta	1973	Cirugía

Cuadro 2.- Resumen histórico de las clasificaciones de endometriosis
(*): año publicación; US: ultrasonido, RMN: resonancia magnética nuclear

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

De todas ellas, las clasificaciones más empleadas son:

1. rASRM (Figura 2)

La Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) propuso en 1968 una actualización de la anterior clasificación de Acosta y publicó su puntuación AFS en 1979, que tras su revisión en 1985 se le denominó AFSr⁽⁸⁹⁾. En 1996, fue renombrada como la puntuación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (rASRM)⁽⁹⁰⁾.

Su diseño permite evaluar el alcance de la endometriosis y la función de los órganos reproductivos durante un procedimiento invasivo, es decir quirúrgico. Se trata del sistema de clasificación más utilizado en la práctica clínica y la literatura internacional.

La crítica le viene dada porque no tiene en cuenta tres factores esenciales involucrados en la endometriosis: el dolor, la fertilidad y la participación de estructuras retroperitoneales en la endometriosis profunda.

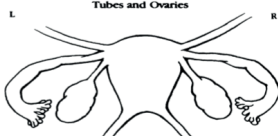
**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name: _____ Date: _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy: _____ Laparotomy: _____ Photography: _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment: _____
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis: _____
 Stage IV (Severe) - >40
 Total: _____

ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
PERITONEUM			
Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6
R OVARY			
Superficial	1	2	4
Deep	4	16	20
L OVARY			
Superficial	1	2	4
Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBSTRUCTION	Partial	Complete	
	4	40	
ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
R FILM	1	2	4
Dense	4	8	16
L FILM	1	2	4
Dense	4	8	16
R TUBE	1	2	4
Dense	4*	8*	16
L TUBE	1	2	4
Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles), white (W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown), or black (B) black, hemosiderin deposits, blue). Denote percent of total described as R ____%, W ____%, and B ____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries:  To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries: 

Vol. 67, No. 5, May 1997

American Society for Reproductive Medicine Revised ASRM classification: 1996

EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL) **STAGE II (MILD)** **STAGE III (MODERATE)**

PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm - 2
 R OVARY Superficial Endo - <1cm - 1
 Filmy Adhesions - <1/3 - 1
 TOTAL POINTS - 4

PERITONEUM Deep Endo - >3cm - 6
 R OVARY Superficial Endo - <1cm - 1
 Filmy Adhesions - <1/3 - 1
 L OVARY Superficial Endo - <1cm - 1
 TOTAL POINTS - 9

PERITONEUM Deep Endo - >3cm - 6
 CULDESAC Partial Obliteration - 4
 L OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16
 TOTAL POINTS - 26

STAGE III (MODERATE) **STAGE IV (SEVERE)** **STAGE IV (SEVERE)**

PERITONEUM Superficial Endo - >3cm - 4
 R TUBE Filmy Adhesions - <1/3 - 1
 R OVARY Filmy Adhesions - <1/3 - 1
 L TUBE Dense Adhesions - <1/3 - 16*
 L OVARY Deep Endo - <1cm - 4
 Dense Adhesions - <1/3 - 4
 TOTAL POINTS - 30

PERITONEUM Superficial Endo - >3cm - 4
 L OVARY Deep Endo - 1-3cm - 32**
 Dense Adhesions - <1/3 - 8**
 L TUBE Dense Adhesions - <1/3 - 8**
 TOTAL POINTS - 52

PERITONEUM Deep Endo - >3cm - 6
 CULDESAC Complete Obliteration - 40
 R OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16
 Dense Adhesions - <1/3 - 4
 L TUBE Dense Adhesions - >2/3 - 16
 L OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16
 Dense Adhesions - >2/3 - 16
 TOTAL POINTS - 114

*Point assignment changed to 16
 **Point assignment doubled

Figura 2.- Clasificación rASRM

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

2. EFI (Figura 3)

El índice de fertilidad de la endometriosis (EFI), es una puntuación pronóstica que se desarrolló en 2010 ⁽⁹¹⁾, como complemento a la puntuación rASRM, para proporcionar a los médicos una herramienta que predijera la probabilidad de concepción natural después de haber realizado cirugía para la endometriosis. La puntuación se hace, por lo tanto, al final de la

cirugía. Su aplicabilidad clínica y su valor para predecir las tasas de embarazo espontáneo en pacientes con endometriosis ha sido confirmada en diferentes estudios ^(92,93). La ESHRE reconoce la utilidad de la EFI en el tratamiento de la endometriosis, ya que puede apoyar la toma de decisiones sobre la opción más adecuada para lograr el embarazo después de la cirugía ⁽⁸⁵⁾.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

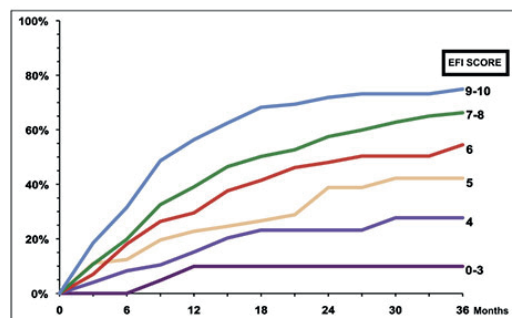
LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

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.

Fallopian Tube		
Fimbria		
Ovary		
Lowest Score		
		LF Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	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
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			+ =		
			Historical Surgical EFI Score		

Figura 3.- Índice de fertilidad de endometriosis (EFI)

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

3. #ENZIAN (Figura 4)

La clasificación ENZIAN se desarrolló en 2003 por la Fundación de Endometriosis Científica Austria-Alemana-Suiza (Stiftung Endometrioseforschung/SEF) para añadir información de la que carecía la clasificación r-ASRM⁽⁹⁴⁾. Esta clasificación no tenía la intención de competir con la puntuación rASRM establecida, sino más bien complementarla para valorar la endometriosis profundamente infiltrada. Aunque se revisó en 2009 y 2011, seguía sin incluir la existencia de adherencias peritoneales u ováricas.

Tras un consenso entre expertos, después de nuevas discusiones en 2019 y 2020, se creó la clasificación #ENZIAN⁽⁹⁵⁾, que utiliza 7 compartimentos (P, O, T, A, B, C, F) identificados por este orden:

P: peritoneo, O: ovario, T: trompa, A: vagina, espacio rectovaginal y área retrocervical

B: ligamentos uterosacros, ligamentos cardinales y pared lateral pélvica, C: recto

F: ubicaciones lejanas (adenomiosis, vejiga, intestino, uréter).

Los números 1, 2 y 3 representan el alcance de la endometriosis en los compartimentos P, O, T, A, B y C.

La gravedad se organiza por separado después de la letra (izquierda/derecha). El ovario o trompa ausente o no visible, se describen con los sufijos: m (ausente), x (desconocido).

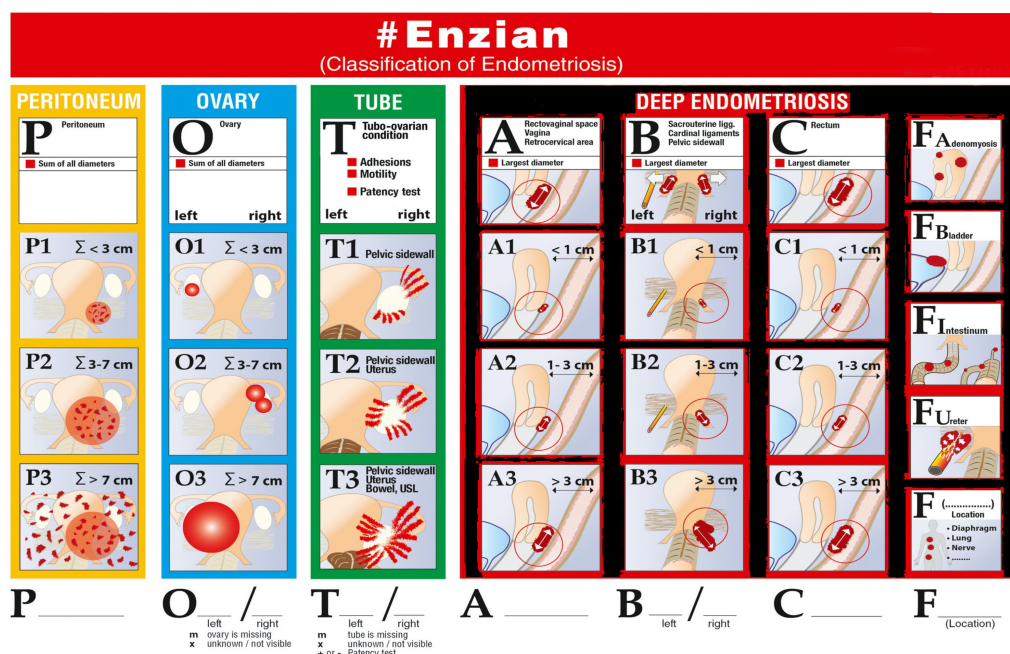


Figura 4.- Clasificación #ENZIAN

Una comparativa entre estas tres clasificaciones podría resumirse en la Tabla 1⁽⁹⁶⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

	r-ASRM	EFI	Enzian	#Enzian
Aceptación clínica	+++	++	++	*
Aplicabilidad con métodos no invasivos (TVS/MRI)	++	+	++	*
Definición de la endometriosis profunda (DE)	+	+	+++	*
Correlación con las tasas de complejidad /complicaciones quirúrgicas	++	-	+++	*
Correlación con la infertilidad	+++	+++	*	*
Correlación con los síntomas del dolor	-	-	+++	*

* En investigación

Tabla 1.- Comparativa entre clasificaciones: rASRM/EFI/ENZIAN/#ENZIAN

4. ECO (EXTENT, COMPLAINTS, OBJECTIVES (Tabla 2)

La clasificación ECO (Extensión de la enfermedad, Quejas, Objetivos), se creó con la finalidad de facilitar la decisión de tratamiento médico o quirúrgico en base a los síntomas notificados⁽⁹⁷⁾.

SISTEMA ECO para abordaje de pacientes con endometriosis.		
Parámetros	puntuación	Hallazgos
Extensión	0	peritoneo
	1	Útero y/o ligamentos uterinos, endometrioma ovárico ≤ 3 cm
	2	Intestino y/o vejiga, uréter, endometrioma ovárico > 3 cm
Quejas	0	Asintomático
	1	Infertilidad o sin dolor incapacitante
	2	Dolor incapacitante relativo a los órganos afectados (disquecia, dispareunia, disuria, dismenorrea,...)
Objetivo	0	Ningún cambio deseado, aceptando la situación
	1	Deseo de embarazo o alivio del dolor
	2	Deseo de embarazo y alivio del dolor
Score	Enfoque sugerido	
0, 1, 2	Conservador (tratamiento médico)	Ginecólogo no especializado
3	Tratamiento conservador o quirúrgico	Ginecólogo no especializado o especializado
4, 5, 6	Cirugía laparoscópica operatoria	Ginecólogo especialista

Tabla 2.- SISTEMA ECO

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

5. UBESS (Tabla 3)

Se trata de un sistema de estadificación de endometriosis basado en el ultrasonido preoperatorio (UBESS) para evaluar su rendi-

miento en la predicción del nivel de complejidad de la cirugía laparoscópica necesaria para la endometriosis⁽⁹⁸⁾.

ESTADIFICACIÓN BASADA EN ULTRASONIDO: **ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS)**

Etapas de UBESS	Características demostrables en TVS + gel SVG	Nivel de complejidad quirúrgica
Etapas I	Ovarios móviles normales, ausencia de intestino y ausencia de intestino DIE, FSD normal +/- SST	Nivel 1: laparoscopia negativa o enfermedad en estadio leve
Etapas II	Endometrioma +/- ovarios inmóviles +/- DIE sin arco +/- FSD normal	Nivel 2: enfermedad en estadio moderado
Etapas III	Intestino DIE +/- ovarios inmóviles (endometriomas) +/- DIE sin intestino +/- FSD normal	Nivel 3: enfermedad en estadio superior

DIE: endometriosis profunda; FSD: fondo de saco de Douglas; SST: sensibilidad específica del sitio

Tabla 3.- Sistema UBESS

En 2017, el Consenso de la Sociedad Mundial de Endometriosis sobre la clasificación de endometriosis, recomendó que, hasta que se hayan desarrollado mejores sistemas de clasificación, los cirujanos deben utilizar el

sistema r-ASRM y, cuando corresponda, los sistemas de estadificación Enzian y EFI, para maximizar la información disponible para las mujeres después de su cirugía⁽⁹⁹⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

TRATAMIENTO

Si tuviéramos que establecer diferentes líneas de complejidad para el abordaje de la endometriosis, la primera línea estaría representada por los AINEs, asociados con contraceptivos orales combinados de manera continua, o con los progestágenos.

La segunda opción terapéutica se basa en que la endometriosis necesita de la presencia de estrógenos circulantes para crecer. Tal condición ha impulsado el uso de los análogos de la GnRH inhibidores de la aromatasa, análogos de andrógenos y los moduladores de los receptores de progesterona y de estrógenos (SER).

En tercer lugar, se contemplarían medidas más agresivas como la escisión quirúrgica o la ablación y, en último lugar, las más radicales como la histerectomía y salpinguectomía.

1. Primera línea estratégica⁽⁵⁾. **Tabla 4**

La justificación de los AINEs asociados con contraceptivos orales combinados de forma continua, o con progesterona, se basa en el bloqueo de la respuesta inflamatoria de los AINEs, al inhibir la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, y en la atrofia endometrial producida por la acción continua de los anticonceptivos orales o de la progesterona. Su ventaja está en que son bien tolera-

dos en las dos terceras partes de las pacientes sintomáticas, sin embargo, por este motivo, es de esperar que hasta un tercio de las mujeres con endometriosis no respondan adecuadamente a esta terapia, bien sea por la resistencia que encuentra la progesterona a su acción, o como consecuencia de los efectos secundarios intolerables de los anticonceptivos.

Las terapias con solo progestágenos incluyen medroxiprogesterona, noretisterona y dienogest.

La medroxiprogesterona oral e intramuscular trata eficazmente el dolor asociado a la endometriosis, de forma similar a la ejercida por los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)⁽¹⁰⁰⁾.

La noretisterona continua es tan efectiva como los anticonceptivos orales combinados para mejorar el dolor asociado a la endometriosis y la endometriosis profundamente infiltrante (tasa de satisfacción del 60-70 %) ⁽¹⁰¹⁾.

El Dienogest ha demostrado una eficacia similar a los análogos de GnRH en varios ensayos controlados aleatorios para el dolor asociado a la endometriosis y su utilidad para el tratamiento de la endometriosis infiltrante profunda. El Dienogest es único progestágeno que puede aumentar la expresión de PR-B en la endometriosis, superando potencialmente la resistencia a la progesterona ⁽¹⁰²⁾.

■■■ ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

ESTRATEGIA	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	OBSERVACIONES
PRIMERA LÍNEA (1/3 no responden) ↑resistencia a efectos 2 ^{os}	C. oral continuo + AINE Progesterona + AINE	Anticonceptivos orales combinados: etinilestradiol 20 µg + drospirenona 3 mg; etinilestradiol 20 µg + noretindrona 1 mg, etinilestradiol 20 µg + levonorgestrel 0,01 mg, etinilestradiol 15 µg + gestodeno 0,06 mg, estradiol hemihidrato 1,5 mg + nomegestrol 2,5 mg Progestágenos: medroxiprogesterona 10–60 mg al día, dienogest 2 mg al día,* medroxiprogesterona depot :150 mg cada 3 meses noretindrona 2,5–15 mg al día o ciproterona 2–5 mg al día	Evaluar contraindicaciones de C.O. y el cumplimiento del paciente

* En endometriosis profunda. ↑PR-B

Tabla 4.- Estrategias de primera línea

2. Segunda línea estratégica⁽⁵⁾. Tabla 5

2.a. Agonistas de la GnRH

El 85 % de las mujeres con dolor asociado a la endometriosis que fueron tratadas con agonistas de la GnRH sintieron alivio del dolor⁽¹⁰³⁾. La supresión de la GnRH hace que las concentraciones de estradiol disminuyan a menos de 15 pg/ml.

Como la hipótesis del umbral de estrógeno establece que una concentración de estradiol de 30-40 pg/ml causa regresión de la endometriosis, sin efectos secundarios hipoestrogénicos (es decir, síntomas vasomotores y pérdida ósea), la terapia ad-back (con combinación estrógeno-progestina) puede administrarse sin comprometer el control del dolor y eliminar los síntomas de privación de estrógenos⁽¹⁰⁴⁾.

2.b. Antagonistas de la GnRH

El Elagolix es el primer antagonista oral no péptido de GnRH disponible para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis de moderada a grave. Las dosis disponibles de elagolix son de 150 mg/día y 200 mg dos veces al día. Dado que la concentración media de estradiol es de 42 pg/ml con el régimen de una vez al día, no se requiere terapia de ad-back⁽¹⁰⁵⁾.

2.c. Inhibidores de la aromatasasa

Los inhibidores de la aromatasas disminuyen la producción local de estradiol en la endometriosis, minimizando así el crecimiento de la lesión.

Tanto el anastrozol (1 mg/día), como el letrozol (2.5 mg/día) gestionan eficazmente el dolor asociado a la endometriosis ⁽¹⁰⁶⁾.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

Los inhibidores de la aromatasa deben administrarse con un agente que pueda suprimir la foliculogénesis. No se ha descrito que combinados con progestágenos tengan efectos adversos en los parámetros hematológicos, hepáticos, renales, lipídicos o de densidad ósea.

Los inhibidores de la aromatasa no están aprobados para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis.

2.d. Moduladores selectivos de progesterona y receptores de estrógeno selectivos

Entre los moduladores Progesterona se encuentran la mifepristona y el ulipristal

La mifepristona induce atrofia endometrial y reduce la producción de prostaglandinas. Produce ameno-

rea y disminuye el dolor asociado a la endometriosis⁽¹⁰⁷⁾.

El ulipristal produce un engrosamiento endometrial anormal que se resuelve después de su interrupción. Debido a la aparición de enfermedad hepática grave en un pequeño de pacientes que usaban ulipristal para los leiomiomas, el ulipristal podría no ser recomendable para el tratamiento de la endometriosis⁽¹⁰⁸⁾.

El bazedoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SER) que actúa como un antagonista del receptor de estrógeno endometrial. En animales, ha demostrado que produce mejora del dolor y no efectos adversos en el tracto reproductivo⁽¹⁰⁹⁾.

ESTRATEGIA	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	OBSERVACIONES
SEGUNDA LÍNEA	Análogos de GnRH (85% alivio de dolor)	Agonistas de GnRH: leuprolide 3-75 mg mensuales o 11-25 mg trimestral nafarelina 200 µg dos veces al día (aerosol nasal), goserelina 3,6 mg s.c. cada 4 semanas Antagonistas de GnRH: elagolix 150 mg al día (dolor moderado a intenso), 200 mg dos veces al día (si no hay respuesta con dosis más bajas o si hay dispareunia)	Recomendado en pacientes que no responden a la terapia basada en progestina
	(+ progestina)	Terapia complementaria con análogos de GnRH: noretisterona 5 mg al día, EEC 0-625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg al día estradiol 1 mg + noretisterona 0,5 mg EEC 0-45 mg + bazedoxifeno 20 mg al día	
	Inhibidor aromatasa +progestina	Inhibidores de la aromatasa: Letrozol 2-5-7-5 mg al día (+ medroxiprogesterona diaria para prevenir la estimulación ovárica)	
	Análogo andrógeno	Análogo de andrógenos: danazol 200-800 mg al día	
	Moduladores P y SER	MP: Mifepristona, Ulipristal; SER: Bazedoxifeno	

Tabla 5.- Estrategias de segunda línea

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

3. Tercera y cuarta líneas estratégicas⁽⁵⁾.

Tabla 6

El objetivo de la cirugía es el de reducir el dolor asociado a la endometriosis, restaurar la anatomía normal y, dado el caso, tratar la infertilidad relacionada con la endometriosis.

Al discutir esta opción con la paciente es necesario incorporar los deseos genésicos y sus prioridades, ya que el inconveniente de la cirugía de tercera línea es que no es curativa y presenta recurrencias de dolor en torno al 40-45%. Además, existe un 15-20% de posibilidades de tener que repetirla a los 2 años, un porcentaje que llega al 50% en un plazo de 5-7 años⁽¹¹⁰⁾.

Existe consenso de que la endometriosis sutil debe destruirse, ya que algunas lesiones son dolorosas y podrían progresar a una enfermedad más grave⁽¹⁾. Dado que estas lesiones son pequeñas y superficiales, la vaporización láser de CO₂ o la coagulación bipolar son los métodos de elección.

Las lesiones típicas se pueden vaporizar con un láser de CO₂, pero en todo caso deben eliminarse y hay que tener presente que la profundidad variable de la invasión hace que la coagulación bipolar sea menos fiable. Nunca se ha demostrado la eficacia de extirpar grandes áreas de peritoneo de

aspecto normal.

En mujeres con infertilidad, la cirugía del endometrioma de menos de 3 cm no mejora la tasa de éxito de la FIV⁽¹⁾.

La quistectomía ovárica tiene una tasa de recurrencia del 5%, que es inferior a la de la destrucción superficial, que alcanza tasas de recurrencia de alrededor del 20 %⁽¹¹¹⁾.

Cuando el endometrioma intraovárico es de más de 6 cm, la escisión deja un tejido ovárico residual tan escaso y con una vascularización tan pobre, que podría justificarse la ovariectomía como opción más útil. Ante esta situación, si se tratase de mujeres con deseos genésicos, podría intentarse una estrategia basada en la reducción inicial del volumen del endometrioma, mediante una marsupialización, continuar con 3 meses de terapia con GnRH y, posteriormente, realizar la cirugía durante una segunda intervención.

Para la endometriosis profunda, la escisión quirúrgica es el método de elección. La resección intestinal y la anastomosis están indicadas para nódulos muy grandes de más de 4x4x4 cm y con una oclusión intestinal de más del 50% de más de 2 cm.⁽¹⁾

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

ESTRATEGIA	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	OBSERVACIONES
TERCERA LÍNEA CONSERVADORA	Excisión quirúrgica y ablación + tratamiento médico posoperatorio	Anticonceptivos orales combinados, Progestágenos, Análogos de GnRH, Inhibidores de la aromataasa Antiandrógenos	Si el paciente estaba en terapia médica después de una cirugía se recomienda probar un agente alternativo
CUARTA LÍNEA RADICAL	Histerectomía con +/- salpingooforectomía bilateral	En caso de ovariectomía, se recomienda terapia hormonal menopáusica: EEC 0,625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg al día, EEC 0,45 mg + bazedoxifeno 20 mg al día estradiol 1 mg + noretisterona 0,5 mg al día	A pesar de la ausencia de útero, se recomienda la terapia hormonal combinada para prevenir la reactivación de la endometriosis.

AINE = medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. GnRH = hormona liberadora de gonadotropina. EEC = estrógeno equino conjugado.

Tabla 6.- Estrategias de 3ª y 4ª línea

MANEJO DE LA ESTERILIDAD EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS

Las mujeres con endometriosis tienen un mayor riesgo de disminución de la reserva ovárica debido a la propia patogenia de la enfermedad y a la cirugía relacionada con los ovarios.

Por eso debe considerarse la opción de informar a la mujer sobre la preservación de la fertilidad, aunque haciéndole saber que una alta proporción (43%) de las que se someten a criopreservación de ovocitos vuelven a usar sus gametos⁽¹¹²⁾.

En el **Cuadro 3** se muestran los principales mecanismos que se suponen implicados en la

esterilidad.

En ausencia de distorsiones anatómicas, las causas por las que la endometriosis puede afectar a la fertilidad serían consecuencia de un ambiente peritoneal de inflamación crónica que puede conducir a la infertilidad en varios niveles.

a) A nivel ovárico

El aumento de la concentración de interleucina-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- α (TNF α) en los folículos adyacentes a los endometriomas, se asocia con una respuesta ovárica reducida⁽¹¹³⁾.

En una revisión de estudios en donantes de ovocitos, se encontró que las pacientes que

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

reciben ovocitos de donantes con endometriosis tienen tasas más bajas de implantación y embarazo, independientemente del estado de la receptora⁽¹¹⁴⁾. Este dato podría sugerir que el potencial de fertilidad reducido sería el resultado de una mala calidad de los ovocitos provocada por la endometriosis y esta pregunta, recurrente durante más de dos décadas, conduce a plantearse si los estadios más avanzados rASRM afectarían de manera diferente a la calidad ovocitaria, desarrollo embrionario o índices de fertilización.

Una revisión sistemática y un metaanálisis de Alshehre en 2021, que excluyó a mujeres con endometriosis intervenidas quirúrgicamente (para no añadir un factor de confusión a la reserva ovárica) mostró que la presencia de endometrioma ovárico puede reducir significativamente el número de ovocitos y ovocitos MII recuperados en mujeres que se someten a FIV/ICSI (lo que sugiere un efecto perjudicial en la función ovárica), pero no parece tener un impacto adverso en la cantidad total de gonadotropina administrada, duración de estimulación o número de embriones totales⁽¹¹⁵⁾.

La idea subyacente es que los endometriomas podrían inducir un daño cuantitativo, pero no cualitativo a la reserva ovárica. Una vez que se ha producido la fertilización, la presencia de endometrioma no parece afectar al número de embriones totales y de alta

calidad.

En este sentido se expresan los resultados de otro reciente estudio de cohorte retrospectivo, realizado por Zeng en 2022⁽¹¹⁶⁾, que incluyó a 2067 pacientes que habían sido tratadas mediante FIV/ICSI entre enero de 2018 y diciembre de 2020. El grupo de estudio estaba formado por 154 mujeres infértiles con endometriomas ováricos y el grupo control por 1913 mujeres sin endometriosis. Este estudio reveló que las mujeres con endometriomas tenían marcadores de reserva ovárica (AMH y recuento de folículos antrales-AFC-), número de folículos, ovocitos, embriones y embriones de alta calidad, significativamente más bajos que las mujeres del grupo de control ($p < 0,05$). Sin embargo, la tasa de nacidos vivos acumulada fue comparable entre los dos grupos (55,64% frente a 54,34 %) independientemente de los antecedentes de cirugía ovárica. No se observó, por lo tanto, disminución de la calidad ovocitaria.

Si se detectó una correlación negativa entre el tamaño de los endometriomas y los niveles de AFC en pacientes con endometriomas no operadas ($r = -0,64$, $p = 0,007$), así como una disminución significativa de la reserva ovárica, menos ovocitos, embriones y embriones de alta calidad en pacientes con un tamaño de endometrioma ≥ 6 cm ($p < 0,05$).

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ESTERILIDAD



Distorsión anatómica

↓ reserva ovárica

↑ inflamación crónica :

↓ calidad ovocitaria: folículos adyacentes a los endometriomas (IL-1 β , IL-8, IL-10 y TNF- α)

↓ motilidad de los espermatozoides ↑ daño ADN espermático(↑ IL-6)

↓ interacciones ovocito-esperma

↑ peristalsis útero-tubárica

Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovariano: $\neq$ foliculogénesis

↓ Implantación: Resistencia progesterona, ↑ bioactividad estrogénica

$\neq$ Inmunológicas: Ac. Antiendometriales

↑ LUF

Cuadro 3.- Mecanismos implicados en la esterilidad por endometriosis

Es de destacar que los ovarios con endometriomas tenían un AFC significativamente más bajo ($P=0,006$) pero un número similar de ovocitos en comparación con los ovarios contralaterales sanos, sin endometrioma.

Otro reciente estudio en 2022 publicado por Esmaeilzadeh ⁽¹¹⁷⁾ que incluyó un total de 440 mujeres inscritas en ciclos ICSI, divididas en dos grupos: con endometriosis ($n=220$) y grupo de control ($n=220$), concluyó, como los estudios precedentes, que en las mujeres con infertilidad asociada con endometriosis se recuperaron menos ovocitos y menos ovocitos maduros (MII) en que en las pacientes del grupo de control ($p<0,001$).

Sin embargo, a diferencia de los anteriores,

los niveles de AMH sérico eran similares a los del grupo control y en el estudio se demostró que la endometriosis severa afectaba a la calidad ovocitaria y embrionaria. Las pacientes con endometriosis avanzada (III/IV) mostraban niveles inferiores de AMH, y también significativamente menos ovocitos y MII recuperados, y menos embriones de buena calidad. Las tasas de embarazo fueron significativamente menores en las mujeres con endometriosis grave en comparación con la enfermedad menos grave ($p=0,02$).

Según los autores, la endometriosis grave afecta negativamente a la reserva ovárica y a la respuesta ovárica, calidad ovocitaria y embrionaria.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

Otro factor adverso en la función ovárica a tener en cuenta en la endometriosis es que existe una mayor prevalencia del síndrome LUF⁽¹¹⁸⁾. Un riesgo que se ve aumentado en estas pacientes como consecuencia del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la ciclooxigenasa con la consiguiente baja producción de prostaglandinas en los ovarios, la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz y la pérdida de la ruptura folicular.

b) A nivel espermático

El nivel de IL-6 en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis es elevado y esta citocina puede inhibir la motilidad de los espermatozoides y contribuir al daño del ADN espermático⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

Además, el estrés oxidativo, las prostaglandinas y las citocinas pueden interferir con las interacciones ovocito-esperma, deteriorar el desarrollo embrionario y obstaculizar la implantación⁽¹²²⁾.

En el trabajo de Esmaeilzadeh⁽¹¹⁷⁾, la tasa de fertilización en mujeres con endometriosis grave fue similar a la del grupo de control y a las que tenían endometriosis mínima/leve ($p=0,187$). Esto estaría en línea con el hecho de que el líquido peritoneal puede ser responsable del deterioro de la interacción ovocito/espermatozoide, un acontecimiento que se evitaría con la ICSI.

c) A nivel del eje H-H-O

La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico puede contribuir a la infertilidad en pacientes que presentan una fase folicular prolongada, niveles séricos de estradiol bajos y una concentración máxima de hormona luteinizante reducida⁽¹²³⁾.

De hecho, las manifestaciones neurológicas son comunes en mujeres con endometriosis e incluyen ansiedad y depresión⁽¹²⁴⁾. La astenia es otro síntoma profundo, que ocurre en el 50-87% de las mujeres con endometriosis⁽¹²⁵⁾.

La disfunción hipofisaria en la endometriosis predeciría una foliculogénesis perturbada, una reducción de la calidad de los ovocitos y/o una reducción de la receptividad endometrial. Aunque estas anomalías se han demostrado en algunos estudios, los resultados son equívocos.

d) A nivel endometrial

Ya se expuso como en la endometriosis existe una resistencia a la progesterona que podría afectar a la función endometrial como consecuencia de la pérdida de la actividad 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD17B2), que metaboliza el estradiol biológicamente potente a estrona menos potente. El aumento de la bioactividad estrogénica induce respuestas inflamatorias en el tejido endometriósico, caracterizadas por niveles

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

elevados de citocinas inflamatorias⁽¹²⁶⁾.

Además, se han detectado niveles elevados de anticuerpos antiendometrio en el suero de mujeres con endometriosis, y la unión de dichos anticuerpos a los antígenos endometriales podría causar un fracaso de la implantación⁽¹²⁷⁾.

La existencia de una dispermistosis uterotubárica también puede contribuir a la infertilidad debido al transporte perturbado de gametos y embriones.

ALGORITMO DEL MANEJO DE PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS Y DESEOS GENÉSICOS

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ha planteado unas directrices en el manejo de la paciente con endometriosis en función de si el deseo genésico es actual o futuro⁽¹²⁸⁾.

Cuando el deseo genésico es actual, el tratamiento médico como única alternativa no debe contemplarse en las consultas de reproducción.

Para el deseo genésico futuro, cuando la mujer es asintomática, carece de utilidad hacer cirugía para preservar la fertilidad. Solo si tuviera sintomatología, la cirugía sería una alternativa cuando fallase el tratamiento médico.

Para la SEF es prioritario informar que la endometriosis puede reducir la probabilidad de un embarazo natural o de conseguirlo tras un tratamiento posterior, y por eso debe derivarse hacia una consulta de medicina reproductiva. El tratamiento médico, como única alternativa, no sería una opción en las consultas de reproducción.

La opción de vitrificación ovocitaria estaría recomendada en situaciones de riesgo de pérdida de reserva ovárica.

PAPEL DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)

Siguiendo las recomendaciones actuales de la ESHRE⁽⁸⁵⁾, en mujeres infértiles con endometriosis en estadio I/II, o III/IV rASRM y en ambos casos con permeabilidad tubárica constatada, los médicos pueden contemplar la opción de realizar inseminación artificial intrauterina (IIU) con estimulación ovárica, aunque el grado de recomendación es débil.

Esta decisión viene respaldada por algunos trabajos, que encuentran que la endometriosis leve o mínima se comporta de manera similar a la esterilidad de causa desconocida. En una reciente publicación que comparaba el éxito de la estimulación ovárica con IIU en 140 mujeres con endometriosis y en 223 diagnosticadas de causa inexplicada, no se encontraron diferencias significativas en las

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

tasas de gestación por ciclo (14,28% vs 18,8% o nacidos vivos por ciclo (14,28% vs 16,6%). La tasa acumulada de nacidos vivos por mujer y gestaciones tampoco mostró ninguna diferencia significativa entre los dos grupos.

En contra de anteriores recomendaciones de la ESHRE⁽¹³⁰⁾, en la actualidad no se contempla la administración prolongada del agonista de GnRH antes del tratamiento con TRA para mejorar la tasa de nacidos vivos en pacientes infértiles, ya que el beneficio es incierto. Se trata de una fuerte recomendación⁽⁸⁵⁾.

Tampoco existen en la actualidad pruebas suficientes para recomendar un tratamiento prolongado de anticonceptivos orales combinados como tratamiento previo a las TRA para aumentar las tasas de nacidos vivos, aunque en este caso el grado de recomendación es débil.

Aunque las siguientes recomendaciones solo poseen un grado débil de fortaleza, cuando se opta por una FIV/ICSI en mujeres con endometriosis, para la ESHRE⁽⁸⁵⁾:

a) es indiferente realizar un protocolo específico de agonistas o antagonistas ya que no hay ninguna diferencia en las tasas de embarazo o de nacidos vivos

b) resulta tranquilizadora la observación de que las mujeres con endometriosis sometidas a TRA no tienen mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad que las que no se sometie-

ron a estas técnicas.

c) puede contemplarse la profilaxis antibiótica en el momento de la recuperación de ovocitos, aunque el riesgo de formación de abscesos ováricos después de la aspiración de folículos es bajo. En este caso se trata de una opinión de expertos.

Lo que permanece aún sin resolver en la actualidad es si la gravedad o extensión de la endometriosis influye en la calidad ovocitaria y por lo tanto en el éxito del tratamiento.

Para Polat⁽¹³¹⁾, ni la presencia, ni la extensión de la endometriosis influyeron en el éxito de la FIV. El trabajo se publicó en 2014 y se realizó en 485 mujeres con endometriosis (72 pacientes con grados leves, y 413 con estadios graves) y 131 con factor tubárico sin hidrosalpinx. La gravedad solo influyó cuantitativamente en el número de folículos antrales disponibles, pero no en el resultado gestacional.

Ya comentamos como en trabajos más recientes como los de Alshehre⁽¹¹⁵⁾ o Zeng⁽¹¹⁶⁾ no se observó alteración en la calidad ovocitaria. La endometriosis podía inducir un daño cuantitativo, pero no cualitativo.

Por el contrario, el trabajo ya referido de Esmaeilzadeh⁽¹¹⁷⁾ en 2022 concluyó que, en las mujeres con infertilidad asociada a endometriosis, se recuperaban menos ovocitos y menos ovocitos maduros (MII), y también

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

menor número de embriones totales o embriones de buena calidad en mujeres con endometriosis, independientemente de su gravedad o de los niveles de AMH. Además, el hecho de que no se afectase el índice de fertilización en la endometriosis le otorgaba mayor peso al fracaso gestacional a la calidad embrionaria alterada.

COMENTARIO FINAL

Como vemos, a pesar de los grandes avances conseguidos en la comprensión y en manejo de esta patología, todavía quedan muchas preguntas básicas sin responder.

Las mujeres con endometriosis, independientemente de si precisan, o no, de técnicas de reproducción asistida para conseguir la gestación, acumulan un mayor riesgo de sufrir ciertas complicaciones relacionadas con el embarazo (embarazo ectópico, aborto espontáneo, estados hipertensivos, parto pretérmino o restricción del crecimiento intrauterino ^(132,133)).

Hoy, como ayer, sigue siendo prioritaria la necesidad de seguir investigando y de aportar trabajos de calidad que nos permitan caracterizar más los mecanismos que explican estos resultados adversos. Solo así estaremos más cerca de hallar la respuesta.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, Amro B, Al-Maamari B, Hakim Z, Tahlak M. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 25;12:745548. doi: 10.3389/fen-2021.745548. PMID: 34899597; PMCID: PMC8656967.
- (2) Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMrat1810764. PMID: 32212520.
- (3) Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8. PMID: 9163765.
- (4) Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018 Jan;125(1):55-62. doi: 10.1111/1471-0528.14711. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28444957.
- (5) Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021 Feb 27;397(10276):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5. PMID: 33640070.
- (6) Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcpl1000274. PMID: 20573927; PMCID: PMC3108065.
- (7) Dalsgaard T, Hjordt Hansen MV, Hartwell D, Lidegaard O. Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2284-8. doi: 10.1093/humrep/det231. Epub 2013 May 21. PMID: 23696543
- (8) Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):32-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18367178.
- (9) Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Román S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*. 1996 Feb;11(2):387-91. doi: 10.1093/humrep/11.2.387. PMID: 8671229.
- (10) Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:282-285. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.030. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26544610.
- (11) Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov;15(11):666-682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488888.
- (12) Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*. 1986 Mar;67(3):335-8. PMID: 3945444.
- (13) Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siakou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Nov;230:36-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.001. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30240947.
- (14) Canlorbe G, Laas E, Cortez A, Daraï E. Spontaneous hymeneal endometriosis: a rare cause of dyspareunia. *BMJ Case Rep*. 2014 Mar 26;2014:bcr2013202299. doi: 10.1136/bcr-2013-202299. PMID: 24671316; PMCID: PMC3975491.
- (15) Azizad-Pinto P, Clarke D. Thoracic endometriosis syndrome: case report and review of the literature. *Perm J*. 2014 Summer;18(3):61-5. doi: 10.7812/TPP/13-154. PMID: 25102519; PMCID: PMC4116267.
- (16) Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):309-328. doi: 10.1148/rg.2018170093. PMID: 29320327.
- (17) Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007 Jul;14(4):241-60. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b. PMID: 17592255.
- (18) Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- Und Ovarial- Sarcomen. (on the Neoplasm of Uterus Glands on Uterine and Ovarian Sarcomas). *Zeitschr Ges Aerzte Wien* (1860) 16:577-81.
- (19) Cullen TS. Adeno-Myoma Uteri Diffusum Benignum. *Johns Hopkins Hosp Rep* (1897) 6:133-57.
- (20) Sampson JA. Perforating Hemorrhagic (Chocolate) Cysts of the Ovary. Their Importance and Especially Their Relation to Pelvic Adenomas of the Endometrial Type. *Arch Surg* (1921) 3:245-323. doi: 10.1001/archsurg.1921.01110080003001
- (21) Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990 Jun;53(6):978-83. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53570-5. PMID: 2140994.
- (22) Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer*. 2017 Oct;17(10):594-604. doi: 10.1038/nrc.2017.68. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28860646; PMCID: PMC5998678.
- (23) Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

- (24) Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Dec;155(6):1154-9. doi: 10.1016/0002-9378(86)90136-5. PMID: 2947467.
- (25) Wiegerinck MA, Van Dop PA, Brosens IA. The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification. *Fertil Steril*. 1993 Sep;60(3):461-4. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56161-5. PMID: 8375527.
- (26) Buttram VC Jr. An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1978 Aug;30(2):240-2. doi: 10.1016/S0015-0282(16)43467-9. PMID: 680201.
- (27) Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890; PMCID: PMC6693056.
- (28) Koninckx PR, Ussia A, Wattiez A, Adamyan L, Martin DC, Gordts S. The severity and frequency distribution of endometriosis subtypes at different ages: a model to understand the natural history of endometriosis based on single centre/single surgeon data. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021 Sep;13(3):209-219. doi: 10.52054/FV-VO.13.3.028. PMID: 34555875; PMCID: PMC8823267.
- (29) Fung JN, Montgomery GW. Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:61-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.012. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29506960
- (30) Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, Ho J, Wu RC, Lac V, Ogawa H, Tessier-Cloutier B, Alhassan R, Wang A, Wang Y, Cohen JD, Wong F, Hasanovic A, Orr N, Zhang M, Popoli M, McMahon W, Wood LD, Mattox A, Allaire C, Segars J, Williams C, Tomasetti C, Boyd N, Kinzler KW, Gilks CB, Diaz L, Wang TL, Vogelstein B, Yong PJ, Huntsman DG, Shih IM. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1835-1848. doi: 10.1056/NEJMoa1614814. PMID: 28489996; PMCID: PMC5555376.
- (31) Koninckx PR, Heyns W, Verhoeven G, Van Baelen H, Lissens WD, De Moor P, Brosens IA. Biochemical characterization of peritoneal fluid in women during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Dec;51(6):1239-44. doi: 10.1210/jcem-51-6-1239. PMID: 7192290.
- (32) Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):174-9. doi: 10.1210/jcem.81.1.8550748. PMID: 8550748.
- (33) De Leon FD, Vijayakumar R, Rao CV, Yussman M. Prostaglandin F2 alpha and E2 release by peritoneum with and without endometriosis. *Int J Fertil*. 1988 Jan-Feb;33(1):48-51. PMID: 2896174.
- (34) Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, Ryan IP, Tseng JF, Jaffe RB, Taylor RN. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Epub* 2019 Sep 5. PMID: 31488888.
- (35) Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod*. 1999 Aug;5(8):742-7. doi: 10.1093/molehr/5.8.742. PMID: 10421802.
- (36) Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H, Utsunomiya H, Yin P, Luo X, Lin Z, Imir G, Thung S, Su EJ, Kim JJ. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan;28(1):36-43. doi: 10.1055/s-0029-1242991. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20104427; PMCID: PMC3073375.
- (37) Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156. PMID: 28423456.
- (38) Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007 Aug;148(8):3814-26. doi: 10.1210/en.2006-1692. Epub 2007 May 17. PMID: 17510236.
- (39) Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Iron overload in the peritoneal cavity of women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):712-8. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03346-0. PMID: 12372445.
- (40) Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, Al-Lamee H, Earp A, Valentijn AJ, Edirisinghe DP, Murray PA, Fazleabas AT, Gargett CE. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2019 Jan 1;34(1):56-68. doi: 10.1093/humrep/dey336. PMID: 30496412; PMCID: PMC6295963.
- (41) Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmvo51. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26552890; PMCID: PMC4755439.
- (42) Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014 Jul;20(7):591-8. doi: 10.1093/molehr/gau025. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24674992.
- (43) Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol*. 2018 Apr;15(4):299-311. doi: 10.1038/cmi.2017.107. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29082918; PMCID: PMC6052832.
- (44) Wang X, Mamillapalli R, Mutlu L, Du H, Taylor HS. Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4 expression. *Stem Cell Res.* 2015 Jul;15(1):14-22. doi: 10.1016/j.scr.2015.04.004. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25957946; PMCID: PMC5001152.

(45) Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1705-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.066. PMID: 16359969.

(46) Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Jul;66 Suppl 1:101-4. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01045.x. PMID: 21726345.

(47) Kwak JY, Park SW, Kim KH, Na YJ, Lee KS. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis. *Hum Reprod.* 2002 Mar;17(3):595-600. doi: 10.1093/humrep/17.3.595. PMID: 11870109.

(48) McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996 Jan;11(1):220-3. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023. PMID: 8671190.

(49) Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998 Jun;13(6):1686-90. doi: 10.1093/humrep/13.6.1686. PMID: 9688413.

(50) Kang YJ, Jeung IC, Park A, Park YJ, Jung H, Kim TD, Lee HG, Choi I, Yoon SR. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum Reprod.* 2014 Oct 10;29(10):2176-89. doi: 10.1093/humrep/deu172. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25035432.

(51) Dias JA Jr, de Oliveira RM, Abrao MS. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Jun;93(3):262-3. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.03.005. Epub 2006 May 19. PMID: 16712848.

(52) Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol Med Rep.* 2014 Jan;9(1):9-15. doi: 10.3892/mmr.2013.1755. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24173432.

(53) Rekker K, Tasa T, Saare M, Samuel K, Kadastik Ü, Karro H, Götte M, Salumets A, Peters M. Differentially-Expressed miRNAs in Ectopic Stromal Cells Contribute to Endometriosis Development: The Plausible Role of miR-139-5p and miR-375. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 28;19(12):3789. doi: 10.3390/ijms19123789. PMID: 30487429; PMCID: PMC6321240.

(54) Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, Predescu DV, Varlas VN, Voinea SC. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas).* 2020 Sep 9;56(9):460.

doi: 10.3390/medicina56090460. PMID: 32916976; PMCID: PMC7559069.

(55) Nothnick WB, Falcone T, Joshi N, Fazleabas AT, Graham A. Serum miR-451a Levels Are Significantly Elevated in Women With Endometriosis and Recapitulated in Baboons (*Papio anubis*) With Experimentally-Induced Disease. *Reprod Sci.* 2017 Aug;24(8):1195-1202. doi: 10.1177/1933719116681519. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27920341; PMCID: PMC6343454.

(56) Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, Serafini PC, Fazleabas AT. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;102(1):141-149. doi: 10.1210/jc.2016-2076. PMID: 27778641; PMCID: PMC5413101.

(57) Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, Majidi Zolbin M, Moustafa S, Taylor HS. Systemic Inflammation Induced by microRNAs: Endometriosis-Derived Alterations in Circulating microRNA 125b-5p and Let-7b-5p Regulate Macrophage Cytokine Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jan 1;103(1):64-74. doi: 10.1210/jc.2017-01199. PMID: 29040578.

(58) Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990 Jun;53(6):978-83. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53570-5. PMID: 2140994.

(59) Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril.* 1992 Nov;58(5):924-8. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55436-3. PMID: 1426377.

(60) Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, Storelli P, Megiorni F, Manganaro L, De Felip E. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(4):565-7. PMID: 24597257.

(61) Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2002 Jan;110(1):15-21. doi: 10.1289/ehp.0211015. PMID: 11781160; PMCID: PMC1240688.

(62) Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, Varner MW, Kennedy A, Giudice L, Fujimoto VY, Sun L, Wang L, Guo Y, Kannan K. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):162-9.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.026. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23579005; PMCID: PMC3700684.

(63) Schliep KC, Schisterman EF, Mumford SL, Pollack AZ, Zhang C, Ye A, Stanford JB, Hammoud AO, Porucznik CA, Wactawski-Wende J. Caffeinated beverage intake and reproductive hormones among premenopausal women in the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):488-97. doi: 10.3945/ajcn.111.021287. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22237060; PMCID: PMC3260075.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

- (64) Wu MH, Shoji Y, Chuang PC, Tsai SJ. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med.* 2007 Jan 16;9(2):1-20. doi: 10.1017/S146239940700021X. PMID: 17227592.
- (65) Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Viganò P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2014 Dec 22;4(12):e006325. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006325. PMID: 25534211; PMCID: PMC4275697.
- (66) Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar;955:11-22; discussion 34-6, 396-406. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x. PMID: 11949940.
- (67) Holland TK, Yazbek J, Cutner A, Saridogan E, Hoo WL, Jurkovic D. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):241-8. doi: 10.1002/uog.7689. PMID: 20503231.
- (68) Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 Sep;62(9):616-28. doi: 10.1097/01.ogx.0000279293.60436.60. PMID: 17705887.
- (69) Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):557-5.
- (70) Wall DJ, Javitt MC, Glanc P, Bhosale PR, Harisinghani MG, Harris RD, Khati NJ, Mitchell DG, Nyberg DA, Pandharipande PV, Pannu HK, Shipp TD, Siegel CL, Simpson L, Wong-You-Cheong JJ, Zelop CM. ACR appropriateness Criteria® infertility. *Ultrasound Q.* 2015 Mar;31(1):37-44. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000132. PMID: 25706363;71. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469. PMID: 29420391.
- (71) Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec;20(6):630-4. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x. PMID: 12493057.
- (72) Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2):CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2. PMID: 26919512; PMCID: PMC7100540.
- (73) Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 May;51(5):586-595. doi: 10.1002/uog.18961. PMID: 29154402.
- (74) DE GINECOLOGÍA, Sociedad Española, et al. Guía de asistencia. *Ecografía en medicina reproductiva. Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 2021, vol. 64, no 4, p. 168-187.
- (75) Leonardi M, Martins WP, Espada M, Arianayagam M, Condous G. Proposed technique to visualize and classify uterosacral ligament deep endometriosis with and without infiltration into parametrium or torus uterinus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):137-139. doi: 10.1002/uog.20300. PMID: 31008537.
- (76) Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27349699.
- (77) Saba L, Sulcis R, Melis GB, de Cecco CN, Laghi A, Piga M, Guerriero S. Endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2015 Mar;56(3):355-67. doi: 10.1177/0284185114526086. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24676084.
- (78) Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, Manganaro L, Buñesch L, Kido A, Togashi K, Thomassin-Naggara I, Rockall AG. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):2765-2775. doi: 10.1007/s00330-016-4673-z. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27921160; PMCID: PMC5486785.
- (79) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril.* 1986 May;45(5):630-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)49333-7. PMID: 3457709.
- (80) Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS; International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016 Oct;123(11):1761-8. doi: 10.1111/1471-0528.14055. Epub 2016 May 12. PMID: 27173590.
- (81) Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):402-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.013. Epub 2016 May 11. PMID: 27179784.
- (82) Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):557.e1-557.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.050. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165186.
- (83) Sahin C, Mamillapalli R, Yi KW, Taylor HS. microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis. *J Cell Mol Med.* 2018 Nov;22(11):5346-5353. doi: 10.1111/jcmm.13807. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30063121; PMCID: PMC6201226.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

(84) Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. Progesterone Receptor Status Predicts Response to Progestin Therapy in Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec 1;103(12):4561-4568. doi: 10.1210/je.2018-01227. PMID: 30357380; PMCID: PMC6226602.

(85) 5. <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>

(86) Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; PMCID: PMC8951218.

(87) Lockyer C (1918) A new classification of adenomyoma. In: Lockyer C (ed) Fibroids and allied tumours (myoma and adenomyoma): their pathology, clinical features and surgical treatment. Macmillan, London, pp 306-378.

(88) Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, Missmer S, Petrozza J, Tomassetti C, Zondervan KT, Grimbizis G, De Wilde RL; International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES. Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1822-1848. doi: 10.1016/j.jmig.2021.07.023. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34690085.

(89) Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril.* 1985 Mar;43(3):351-2. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48430-x. PMID: 3979573.

(90) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997 May;67(5):817-21. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x. PMID: 9130884.

(91) Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1609-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035. PMID: 19931076.

(92) Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril.* 2015 Jul;104(1):119-23.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.028. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935492.

(93) Tomassetti C, Bafort C, Vanhie A, Meuleman C, Fieuws S, Welkenhuyzen M, Timmerman D, Van Schoubroeck D, D'Hooghe T. Estimation of the Endometriosis Fertility Index prior to operative laparoscopy. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):636-646. doi: 10.1093/humrep/deaa346. PMID: 33367865.

(94) Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, Buchweitz O, Greb R, Kandolf O, Mangold R, Masetti W, Neis K, Rauter G, Reeka N, Richter O, Schindler AE, Sillem M, Terruhn V, Tinneberg HR. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 2005 Oct;127(5):275-81. German. doi: 10.1055/s-2005-836904. PMID: 16195969.

(95) Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, Krentel H, Janschek E, Exacoustos C, Malzoni M, Mueller M, Roman H, Condous G, Forman A, Jansen FW, Bokor A, Simedrea V, Hudelist G. The #ENZIAN classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1165-1175. doi: 10.1111/aogs.14099. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33483970.

(96) Hudelist G, Valentin L, Saridogan E, Condous G, Malzoni M, Roman H, Jurkovic D, Keckstein J. What to choose and why to use - a critical review on the clinical relevance of rASRM, EFI and Enzian classifications of endometriosis. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Dec;13(4):331-338. doi: 10.52054/FVVO.13.4.041. PMID: 35026095; PMCID: PMC9148714.

(97) Bassil Lasmar R, Simões Abraão M, Lasmar RB, Leon Dewilde R. Simplified approach to the treatment of endometriosis-ECO system. *Minerva Ginecol.* 2012 Aug;64(4):331-5. PMID: 22728577.

(98) Menakaya U, Reid S, Lu C, Gerges B, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Dec;48(6):786-795. doi: 10.1002/uog.15858. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):667. PMID: 26764187.

(99) Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC; World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):315-324. doi: 10.1093/humrep/dew293. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27920089.

(100) Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;2012(3):CD002122. doi: 10.1002/14651858.CD002122.pub2. PMID: 22419284; PMCID: PMC6885053.

(101) Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Frattaruolo MP, Vercellini P. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Oct;18(15):1569-1581. doi: 10.1080/14656566.2017.1381086. Epub 2017 Sep 24. PMID: 28914561.

(102) Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguchi H, Yamashita Y, Okuda K, Ohmichi M. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2012 Nov 1;5(1):31. doi: 10.1186/1757-2215-5-31. PMID: 23113924; PMCID: PMC3541078.

(103) Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;2010(12):CD008475. doi: 10.1002/14651858.CD008475.pub2. PMID: 2154398; PMCID: PMC7388859.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

- (104) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012. Epub 2014 Mar 13. Erratum in: *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):498. PMID: 24630080.
- (105) Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Rowan JP, Duan WR, Ng J, Schwefel B, Thomas JW, Jain RI, Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089. Epub 2017 May 19. PMID: 28525302.
- (106) Ferrero S, Venturini PL, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Pharmacological treatment of endometriosis: experience with aromatase inhibitors. *Drugs*. 2009 May 29;69(8):943-52. doi: 10.2165/00003495-200969080-00001. PMID: 19496625.
- (107) Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 25;7(7):CD009881. doi: 10.1002/14651858.CD009881.pub2. PMID: 28742263; PMCID: PMC6483151.
- (108) Donnez J, Arriagada P, Marciniak M, Larrey D. Liver safety parameters of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: a comprehensive review of the clinical development program. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Dec;17(12):1225-1232. doi: 10.1080/14740338.2018.1550070. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30460871.
- (109) Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology*. 2011 Aug;152(8):3226-32. doi: 10.1210/en.2010-1010. Epub 2011 May 17. PMID: 21586552; PMCID: PMC3138238.
- (110) Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Sep;146(1):15-21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.007. Epub 2009 May 30. PMID: 19482404.
- (111) Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Marchetti C, Perniola G, Pecorini F, Benedetti Panici P. Management of endometriosis from diagnosis to treatment: roadmap for the future. *Minerva Ginecol*. 2019 Feb;71(1):54-61. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04320-4. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30318872.
- (112) Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):836-844. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.017. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145929.
- (113) Opøien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Åbyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):1837-45. doi: 10.1093/humrep/deto87. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23543385;33367865.
- (114) Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med*. 2013 Mar;31(2):173-7. doi: 10.1055/s-0032-1333483. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446865.
- (115) Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med*. 2013 Mar;31(2):173-7. doi: 10.1055/s-0032-1333483. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446865.
- (116) Zeng C, Lu R, Li X, Kuai Y, Wang S, Xue Q. The presence of ovarian endometrioma adversely affect ovarian reserve and response to stimulation but not oocyte quality or IVF/ICSI outcomes: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2022 Oct 22;15(1):116. doi: 10.1186/s13048-022-01042-9. PMID: 36273148; PMCID: PMC9587543.
- (117) Esmaeilzadeh S, Ghorbani M, Abdolazadeh M, Chehrizi M, Jorsaraei SG, Mirabi P. Stages of endometriosis: Does it affect oocyte quality, embryo development and fertilization rate? *JBRA Assist Reprod*. 2022 Nov 9;26(4):620-626. doi: 10.5935/1518-0557.20220051. PMID: 36350241; PMCID: PMC9635609.
- (118) Dmowski WP, Rao R, Scommegna A. The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertil Steril*. 1980 Jan;33(1):30-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)44473-0. PMID: 7351255.
- (119) Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 May;174(5):1522-6. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70600-2. PMID: 9065123.
- (120) Yoshida S, Harada T, Iwabe T, Taniguchi F, Mitsunari M, Yamauchi N, Deura I, Horie S, Terakawa N. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1821-5. doi: 10.1093/humrep/deh324. Epub 2004 May 27. PMID: 15166129.
- (121) Mansour G, Aziz N, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):61-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.048. Epub 2009 May 5. PMID: 19409553.
- (122) Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1995 Dec;10 Suppl 2:91-7. doi: 10.1093/humrep/10.suppl_2.91. PMID: 8745306.
- (123) Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):56-66. doi: 10.1093/humupd/6.1.56. PMID: 10711830.
- (124) Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:282-285. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.030. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26544610.

... ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA PUESTA AL DÍA.

(125) Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wöfler MM, Haeberlin F, von Orelli S, Eberhard M, Imthurn B, Imesch P, Fink D, Leeners B. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018 Aug 1;33(8):1459-1465. doi: 10.1093/humrep/dey115. PMID: 29947766.

(126) Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 May;22(5):585-94. doi: 10.1177/1933719114556487. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355803; PMCID: PMC4519769.

(127) Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women - potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2010 May;63(5):349-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00808.x. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20132165.

(128) Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia 2018. Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, Puente JM, Segura C, Ricciarelli E, Iniesta S, Muñoz T, García-Velasco JA.

(129) Sarkar S, Joseph T, Yadav B, Kamath MS, Kunjummen AT. Comparison of Treatment outcomes following Ovarian Stimulation with Intrauterine Insemination in Minimal or Mild Endometriosis versus Unexplained Infertility: A Retrospective Cohort Study. *J Hum Reprod Sci.* 2022 Jul-Sep;15(3):272-277. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_102_22. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36341016; PMCID: PMC9635369.

(130) Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24435778.

(131) Polat M, Boynukalin FK, Yeralı I, Esinler I, Yeralı H. Endometriosis is not associated with inferior pregnancy rates in in vitro fertilization: an analysis of 616 patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):59-64. doi: 10.1159/000360607. Epub 2014 May 22. PMID: 24863645.

(132) Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2019 Sep;134(3):527-536. doi: 10.1097/AOG.0000000000003410. PMID: 31403584; PMCID: PMC6922084.

(133) Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 Oct;108(4):667-672.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28874260.