

Manejo de la paciente con **Endometriosis** durante la **Edad Fértil**

*Guía de Práctica Clínica
Basada en la Evidencia
2018*



Documento de aclaraciones

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF), a través del Grupo de Trabajo de endometriosis, ha desarrollado esta Guía de Práctica Clínica para ofrecer una serie de recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible con el objetivo de mejorar la calidad de la práctica clínica en el campo de la endometriosis y de la medicina reproductiva.

Esta Guía representa el punto de vista de la SEF, al que se ha llegado después de una cuidadosa revisión de la evidencia científica disponible en el momento de su elaboración y siguiendo una metodología rigurosa de análisis, la metodología GRADE, propuesta y desarrollada por la iniciativa Cochrane y reconocida por Guía Salud como el método de elección de elaboración de Guías de Práctica Clínica. En caso de ausencia de evidencia, las recomendaciones se han realizado a partir del consenso entre los expertos del Grupo de Trabajo.

El objetivo de las Guías de Práctica Clínica es proporcionar a los profesionales soporte y ayuda en la toma de decisiones cotidiana en el ámbito diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, la adherencia a esta guía no garantiza el éxito de los mismos, ni establece un estándar de atención clínica. Las Guías de Práctica Clínica no deben ni pueden sustituir el juicio clínico de los profesionales ante un situación clínica concreta. En última instancia, son los profesionales de la salud los que deben tomar las decisiones clínicas caso a caso utilizando su conocimiento y su experiencia y teniendo en cuenta las circunstancias y preferencias del paciente.

La SEF no es responsable de ningún daño directo ni indirecto relacionado con el uso de la información contenida en la Guía. A pesar del esfuerzo realizado por recopilar información precisa y actualizada, no se puede garantizar la vigencia y precisión de la guía en todos y cada uno de los aspectos. Asimismo, esta Guía de Práctica Clínica puede no representar necesariamente el punto de vista de todos los miembros de esta Sociedad Científica.

Índice

Introducción	8
Lista de recomendaciones	12
Algoritmos de diagnóstico y manejo en consulta	18
Parte 1: Diagnóstico y factores de riesgo de la endometriosis	22
I. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS	23
I.a. SINTOMATOLOGÍA	23
I.a.1. Dismenorrea	23
I.a.2. Dolor pélvico cíclico y no cíclico	24
I.a.3. Dispareunia	24
I.a.4. Disquecia	24
I.a.5. Dolor pélvico en general y asociación de varios síntomas	24
I.a.6. Valor predictivo de la sintomatología	25
I.b. SIGNOS EXPLORATORIOS ASOCIADOS A LA ENDOMETRIOSIS	25
I.c. TOPOGRAFIA DE LAS LESIONES ENDOMETRIÓICAS	26
II. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA ENDOMETRIOSIS	26
III. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN	27
III.a. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS OVÁRICA	28
III.b. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA	28
IV. DIAGNÓSTICO INVASIVO DE LA ENDOMETRIOSIS	30
FACTORES DE RIESGO DE ENDOMETRIOSIS	32
Parte 2: Valor pronóstico de los sistemas de clasificación y estadificación de la endometriosis respecto a la fertilidad natural y tras fecundación in vitro	36
I. VALOR PARA EL PRONÓSTICO DE FERTILIDAD NATURAL	37
I.a. CLASIFICACIÓN REVISADA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRMr)	37
I.b. ÍNDICE PRONÓSTICO DE FERTILIDAD (EFI)	38
II. VALOR PARA EL PRONÓSTICO DE FERTILIDAD TRAS FIV	39
II.a. CLASIFICACIÓN REVISADA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA	39
II.b. ÍNDICE PRONÓSTICO DE FERTILIDAD (EFI)	40
II.c. OTRAS CLASIFICACIONES	41
Parte 3: Paciente con deseo genésico actual	44
I. PACIENTE SINTOMÁTICA QUE CONSULTA POR INFERTILIDAD	46
I.a. ENDOMETRIOSIS PERITONEAL	46
I.b. ENDOMETRIOSIS OVÁRICA	47
I.c. ENDOMETRIOSIS INFILTRATIVA PROFUNDA	48
II. PACIENTE SINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO ACTUAL Y FERTILIDAD NO PROBADA	49
II.a. ENDOMETRIOSIS PERITONEAL	49
II.b. ENDOMETRIOSIS OVÁRICA	50
II.c. ENDOMETRIOSIS INFILTRATIVA PROFUNDA	51
III. PACIENTE ASINTOMÁTICA QUE CONSULTA POR INFERTILIDAD	51
IV. PACIENTE ASINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO A CORTO PLAZO Y FERTILIDAD NO PROBADA	52
Parte 4: Paciente con deseo genésico futuro	56
I. PACIENTE SINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO FUTURO	57
I.a. TRATAMIENTO MÉDICO	57
I.a.1. Anticonceptivos Combinados Hormonales (ACH) orales y no orales	57
I.a.2. Progestágenos solos (orales, intrauterinos, implantes subcutáneos, inyectables)	58
I.a.3. Análogos agonistas y antagonistas de la GnRH	59
I.a.4. Comparativa de eficacia y efectos adversos entre anticonceptivos hormonales combinados, progestágenos y agonistas de la GnRH	60

I.b. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	61
I.b.1. Endometriosis de localización ovárica (-OMA)	61
I.b.2. Endometriosis peritoneal	64
I.b.3. Endometriosis infiltrativa profunda	65
I.c. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	67
II. PACIENTE ASINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO FUTURO	71
II.a. MANEJO EXPECTANTE	71
II.b. TRATAMIENTO MÉDICO	71
II.c. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	72
II.d. VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS	73
Parte 5: Diagnóstico y tratamiento de la paciente con adenomiosis y deseo reproductivo	76
I. EFECTO DE LA ADENOMIOSIS SOBRE LA FERTILIDAD	76
II. ADENOMIOSIS. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	80
III. TRATAMIENTO DE LA ADENOMIOSIS EN LA PACIENTE CON DESEO REPRODUCTIVO	82
III.a. TRATAMIENTO MÉDICO	82
III.b. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR	83
III.c. TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO	85
III.d. TÉCNICAS NO ESCISIONALES (NECROSIS TÉRMICA O ISQUÉMICA)	85
Anexos	90
ANEXO 1: Diagnóstico bioquímico de la endometriosis	91
ANEXO 2: Características ecográficas del endometrioma ovárico	95
ANEXO 3: Sistemática de exploración ecográfica en el cribado de endometriosis profunda	96
ANEXO 4: Endometriosis extrapélvica	97
ANEXO 5: Criterios ecográficos de adenomiosis	98
ANEXO 6: Autores	99
ANEXO 7: Agradecimientos	100
ANEXO 8: Recomendaciones de investigación	101
ANEXO 9: Metodología de elaboración de la Guía	102
ANEXO 10: Abreviaturas	104
ANEXO 11: Relación de revisores externos	105
ANEXO 12: Monitorización de la implementabilidad de la Guía	106
ANEXO 13: Cronología de actualización de la Guía	107

Introducción

Introducción

La endometriosis es una enfermedad que se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de su localización habitual en la cavidad uterina lo que induce una reacción inflamatoria crónica en la zona de implantación. En sí, es extraordinariamente polimorfa, con una gran variabilidad de lesiones y grados de afectación de manera que en las pacientes con afectación leve presentan pelvis anatómicamente normal mientras que en los casos avanzados existe una importancia distorsión de la anatomía.

Aunque su prevalencia exacta es desconocida, se estima que la endometriosis afecta entre el 3 y el 10% de la población general, con un pico de incidencia entre los 25 y los 35 años (1)(2). Cuando se estima en población seleccionada como pueden ser pacientes infértiles o pacientes sometidas a laparoscopia por dolor pélvico, las cifras de prevalencia pueden elevarse hasta cerca del 50%.

Es difícil realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad, por lo que es probable que, en sus estadios iniciales, el número de casos nuevos esté infravalorado, aunque se ha descrito una tasa de incidencia anual del 0,1% en el grupo de edad entre 15 y 49 años (3).

Justificación de la Guía Práctica Clínica (GPC):

La endometriosis es una enfermedad prevalente en nuestro medio con una tasa de incidencia difícil de estimar como hemos visto. Esto hace que, con frecuencia, tanto médicos generales como ginecólogos y otros especialistas atiendan pacientes con síntomas poco específicos que pueden ser originados por una endometriosis que, si no es sospechada, puede no ser diagnosticada hasta estadios más avanzados.

Además, puede ser causa de síntomas graves como dolor pélvico crónico, dispareunia o infertilidad que pueden afectar de forma considerable la calidad de vida de las pacientes, reducir la capacidad para desarrollar actividades cotidianas, alterar la fertilidad de las mujeres con deseo reproductivo y causar, en formas avanzadas, cuadros potencialmente graves por afectación visceral.

Esto hace que sea una enfermedad que origine cuantiosos costes, no sólo los derivados del tratamiento médico y quirúrgico de las pacientes sintomáticas sino también aquellos derivados de la pérdida de productividad e incapacidades laborales devenidas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en 10 países reveló que el coste medio anual del tratamiento de la endometriosis era de media en torno a 10.000 euros por paciente, incluyendo los gastos de salud y los costes asociados a la pérdida de productividad (4). En un entorno como el nuestro, en el que, aunque no esté cuantificado, un alto porcentaje de pacientes reciben tratamiento en el Sistema Público de Salud, una enfermedad de estas características tiene una notable repercusión en los costes.

En nuestro ámbito, y a pesar de la existencia de GPC desarrolladas en otros países, persiste una gran variabilidad en la práctica clínica relacionada con el manejo de estas pacientes, lo que contribuye a la existencia de heterogeneidad en el grado de control inmediato del proceso, y de sus consecuencias a largo plazo, que incluyen el pronóstico reproductivo. El origen de esta variabilidad en el manejo de estas pacientes puede deberse a:

- El hecho de que la difusión y aplicación de las GPC existentes haya sido inferior a lo deseable, en parte debido a la existencia de barreras idiomáticas ya que la gran mayoría de estas guías no están escritas en español.
- La coexistencia en nuestro país de Medicina Pública y Privada, con un acceso desigual de las pacientes a estos sistemas, lo que puede condicionar que el diagnóstico y tratamiento de estas pacientes tampoco sea el mismo.
- Al hecho de que ciertas recomendaciones de las GPC se fundamentan en evidencias de calidad variable, procedentes de estudios que, en algunos casos son relativamente antiguos o no contemplan opciones terapéuticas de más reciente aparición.
- A que la prestación sanitaria pública es de competencia regional, lo que conlleva una variabilidad intrínseca tanto en los recursos destinados a determinadas patologías como en las prácticas sanitarias. Una de las consecuencias principales de esto es que el esfuerzo realizado en algunas autonomías con la constitución de Unidades Especializadas de Endometriosis no sea uniforme a lo largo de todo el territorio nacional, lo que redundará en un acceso desigual de estas pacientes a dichas Unidades.

La necesidad de abordar este trastorno complejo desde un enfoque interdisciplinario con alta especialización no ha sido considerada de manera uniforme por los diferentes prestadores de servicios territoriales que integran el Sistema Nacional de Salud, ni tampoco por los diferentes proveedores de servicios sanitarios de titularidad privada. Esta circunstancia podría entrañar riesgo de inequidad en la atención a estas pacientes, a cuya subsanación podría contribuir la generación de recomendaciones de práctica clínica actualizadas, rigurosas y orientadas al enfoque de problemas clínicos relevantes en la paciente con endometriosis.

Además, sigue existiendo un importante retraso en el diagnóstico de estas pacientes lo que hace que la enfermedad se identifique, en la mayoría de las ocasiones, en estadios avanzados cuando ya hay un compromiso reproductivo importante y, en ocasiones, irreversible. Por ello, una de las intenciones de una nueva GPC debe ser la revisión crítica de las evidencias disponibles en cuanto al manejo de las formas precoces de la enfermedad, incluyendo a las pacientes sin deseo reproductivo inmediato, y desde una perspectiva centrada en la prevención secundaria de las consecuencias reproductivas de la endometriosis.

Por último, se pretende introducir alguna innovación metodológica con respecto a otras guías, como el cambio del método SIGN (5) de evaluación de la evidencia y graduación de las recomendaciones por el método GRADE (6), que ofrece ventajas ya que se aplica desde las etapas iniciales de la elaboración de la Guía. El método GRADE, considerado como estándar en la actualización del manual de elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud publicada en 2016 (7), aporta como principales ventajas su fácil adaptación al método de revisión de pruebas basadas en preguntas clínicas relevantes, la mejora en la evaluación del riesgo de sesgos, y la clara delimitación de la calificación de la calidad de los estudios y de la fortaleza de las recomendaciones.

Objetivos de la GPC:

- Formular todas aquellas preguntas que surgen en la atención diaria de las pacientes con endometriosis y para las que no encontramos una respuesta fácil o basada en la evidencia e intentar darles respuesta si es posible, con la mejor evidencia disponible. En caso contrario, si es posible, se intentarán elaborar recomendaciones basadas en la experiencia del grupo de expertos o se dejará la pregunta abierta para el futuro.
- Promover el diagnóstico precoz de esta enfermedad para poder introducir medidas preventivas de las posibles secuelas.
- Elaborar un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia acerca del diagnóstico y manejo de la endometriosis en la etapa fértil de la de las pacientes en edad reproductiva que permita un abordaje global de esta enfermedad, y con el objetivo final de reducir la variabilidad de la práctica clínica.
- Elaborar recomendaciones no sólo en base a la efectividad de las intervenciones, sino teniendo en cuenta también el impacto que pueden tener sobre el uso de recursos y los costes, cuando ello sea posible, para mejorar la eficiencia y la racionalidad del manejo.
- Que esas recomendaciones estén lo más adaptadas posible a nuestro entorno y estén formuladas en la/s lengua/s nacional/es, sin renunciar a su difusión internacional en lengua inglesa, por medio de los cauces habituales para la difusión de información científica.
- Redactar un documento que unifique la actitud clínica ante estas pacientes que sea de aplicabilidad tanto para la Administración como para las Sociedades Científicas que redundará en un beneficio para las pacientes.

Diseño del árbol de decisiones clínicas de la GPC:

Para abordar las diferentes situaciones clínicas de las pacientes con endometriosis y proponer un plan a seguir en el entorno de la reproducción, se decidió compartimentar la guía según los siguientes grupos y subgrupos:

- **Pacientes con deseo genésico actual.**
 - Sintomática
 - Infértil
 - Fertilidad no probada
 - Asintomática
 - Infértil
 - Fertilidad no probada
- **Pacientes con deseo genésico futuro.**
 - Sintomática
 - Asintomática

Alcance de la GPC:

Pacientes:

La Guía pretende dar respuesta al manejo de las pacientes con endometriosis o con sospecha de ella en la etapa fértil, desde la menarquia hasta la menopausia.

Aspectos clínicos que van a ser tratados:

En la guía se pretende abordar:

- Diagnóstico, incluyendo el diagnóstico precoz o de sospecha.
- Clasificación de la enfermedad.
- Tipos de endometriosis.
- Estadiaje.
- Historia natural de la enfermedad.
- Aspectos pronósticos. Riesgo de malignización futuro.
- Abordaje en función de si la paciente tiene o no deseos reproductivos
- Tratamiento médico: indicaciones, modalidades, resultados.
- Tratamiento quirúrgico: Indicaciones, objetivos, aspectos técnicos resultados.
- Técnicas de reproducción Asistida:
 - Indicaciones.
 - Connotaciones específicas en la endometriosis.
 - Tasas de éxito.

Aspectos que van a ser excluidos:

Manejo de las pacientes con endometriosis fuera de la etapa fértil, es decir, desde la menopausia.

Usuarios finales de la GPG de Endometriosis:

- Médicos de Familia.
- Ginecólogos generales.
- Ginecólogos especializados en diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de la endometriosis.
- Especialistas en Reproducción.

Bibliografía:

1. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200.
2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
3. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdóttir G, Jonsdóttir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol.* 2010 1;172(3):237-43
4. Simoens S, Dunselan G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodzsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Viganò P, Wullschlegler M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292-9.
5. SIGN 50. A guideline developer's handbook. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4):380-2.
7. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/capitulos/completo.pdf]

Lista de recomendaciones

Lista de recomendaciones

PARTE 1: DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS

I. Diagnóstico clínico

En una paciente que consulte por dolor pélvico no cíclico, dismenorrea o dispareunia que persisten a lo largo del tiempo o se intensifican, se debe sospechar la presencia de endometriosis y se le debe ofrecer una exploración ginecológica reglada y una técnica de imagen que investigue la sospecha diagnóstica, especialmente si se asocian dos o tres de estos síntomas.	DÉBIL	⊕○○○
En pacientes con disquecia, disuria y rectorragia, especialmente catameniales, hay que sospechar una endometriosis infiltrante profunda. En estos casos se debe realizar un examen pélvico y una prueba de imagen orientados según esta sospecha, y derivar a una Unidad Especializada.	DÉBIL	⊕○○○
Dado que la endometriosis puede aparecer a una edad temprana, se debe prestar especial atención a la dismenorrea y al dolor pélvico crónico en las adolescentes, para intentar evitar el retraso diagnóstico.	DÉBIL	⊕○○○
Aunque la sensibilidad de la exploración pélvica es menor que la de los métodos de diagnóstico por imagen, debe ser la primera línea, ya que para algunos tipos de endometriosis tiene una moderada capacidad diagnóstica.	FUERTE	⊕○○○
Parece existir una relación entre la localización de las lesiones de DIE y la sintomatología. En pacientes que manifiestan síntomas como la disquecia se debe sospechar su presencia.	FUERTE	⊕○○○

II. Diagnóstico de laboratorio

No se deben emplear los biomarcadores para el diagnóstico de la endometriosis, ya que no han demostrado ser útiles. Si acaso se podrían utilizar con fines pronósticos para el seguimiento de las pacientes con endometriosis.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

III. Diagnóstico mediante técnicas de imagen

En toda paciente con sospecha clínica de endometriosis ovárica se debe realizar una exploración ecográfica transvaginal para su diagnóstico por imagen.	FUERTE	⊕⊕○○
Es necesario realizar el estudio Doppler (Power Doppler o Doppler de alta definición) como prueba adicional en endometriomas de patrón atípico en el diagnóstico ecográfico de endometriosis ovárica para mejorar la precisión diagnóstica.	FUERTE	⊕⊕○○
Ante la sospecha clínica de endometriosis profunda debemos emplear en primer lugar la ETV, debido a que el rendimiento diagnóstico entre ésta y la RNM no ofrece diferencias significativas y además es una prueba fácil, reproducible y bien tolerada.	FUERTE	⊕⊕⊕○
Si los hallazgos exploratorios de la ETV no son concluyentes y persiste la sospecha clínica de DIE, deben de realizarse otras pruebas de imagen no invasivas como ETV modificada o RNM.	FUERTE	⊕⊕○○
En aquellas pacientes en las que el planteamiento terapéutico es quirúrgico, deberíamos realizar una RNM complementaria dada la mayor capacidad de ésta de detectar focos más alejados.	FUERTE	⊕⊕○○

IV. Diagnóstico invasivo de la endometriosis

No se debería realizar una laparoscopia con fines de confirmación diagnóstica de una posible endometriosis. Más allá de la validez diagnóstica de la prueba, esta recomendación se fundamenta en la escasa probabilidad de que el resultado modifique la elección del tratamiento empírico que se recomendaría en caso de no realizar la prueba.	DÉBIL	⊕⊕⊕⊕
--	--------------	------

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo epidemiológicos, en pacientes con sintomatología sugestiva, la presencia de antecedentes familiares es el que más se asocia a la endometriosis. Otros factores de riesgo de menor magnitud serían: no ser usuaria habitual de anovulatorios, no haber tenido gestaciones ni hijos vivos o haber tenido problemas de fertilidad. No se ha encontrado una asociación epidemiológica entre la presencia de endometriosis y el tabaquismo, el tipo o la cantidad menstrual ni las malformaciones del aparato genital. En pacientes sintomáticas se debe considerar estos factores de riesgo.	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

PARTE 2: VALOR PRONÓSTICO DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

No debe realizar una laparoscopia con la finalidad exclusiva de estimar el pronóstico de fertilidad natural estadiando la endometriosis ovárica-peritoneal por medio de la clasificación ASRMr, ya que el estadio de la endometriosis no ha mostrado efecto sobre la probabilidad de gestación clínica espontánea.	FUERTE	⊕⊕○○
En pacientes con endometriosis e indicación de laparoscopia operatoria por dolor pélvico refractario o duda diagnóstica, deben registrarse las variables clínicas y los hallazgos endoscópicos necesarios para el cálculo de la puntuación en la escala EFI, que es útil para pronosticar la fertilidad natural.	FUERTE	⊕⊕○○
No se debe realizar una laparoscopia con la finalidad exclusiva de estimar el pronóstico de efectividad de la FIV-TE estadiando la endometriosis ovárica-peritoneal por medio de la clasificación ASRMr, ya que el estadio de la endometriosis no ha mostrado efecto sobre la probabilidad de obtener un nacido vivo mediante FIV-TE.	FUERTE	⊕⊕○○
En pacientes con endometriosis e indicación de laparoscopia operatoria por dolor pélvico refractario o duda diagnóstica, deben registrarse las variables clínicas y los hallazgos endoscópicos necesarios para el cálculo de la puntuación en la escala EFI, que es útil para pronosticar la probabilidad de gestación clínica y nacido vivo obtenidas mediante tratamientos de reproducción asistida.	FUERTE	⊕⊕○○

PARTE 3: PACIENTE CON DESEO GENÉSICO ACTUAL

Se debe informar a las pacientes que la endometriosis puede reducir la probabilidad de gestación tanto espontánea como en Fecundación in vitro, aunque no se puede afirmar efecto negativo sobre la probabilidad de nacido vivo.	FUERTE	⊕○○○
A las pacientes con endometriosis y deseo inmediato de gestación no se les debe ofrecer tratamiento médico para control de la enfermedad, ya que no mejora la fertilidad y, al suprimir la ovulación, puede conducir a un retraso del embarazo.	FUERTE	⊕⊕⊕○

I. Paciente sintomática que consulta por infertilidad

No se debería realizar una laparoscopia de forma sistemática para búsqueda y escisión de lesiones peritoneales, ya que no se incrementa de forma significativa la probabilidad de gestación espontánea.	DÉBIL	⊕⊕⊕○
No se debe realizar cirugía del endometrioma antes de la Fecundación in vitro, ya que no mejora los resultados y existe el riesgo de disminución de la reserva ovárica. En circunstancias excepcionales se podría plantear cirugía del endometrioma.	FUERTE	⊕○○○
No se debería indicar la cirugía de la endometriosis infiltrativa profunda con el objetivo de mejorar las tasas de fertilidad. Sin embargo, en los casos de dolor incoercible, afectación orgánica o, en casos de grave alteración anatómica con riesgo de complicación durante la punción, se podría valorar la cirugía previa a FIV.	DÉBIL	⊕○○○

II. Paciente sintomática con deseo genésico actual y fertilidad no probada

No se debería realizar una laparoscopia de forma sistemática para búsqueda y escisión de lesiones peritoneales, ya que no se incrementa de forma significativa la probabilidad de gestación.	DÉBIL	⊕⊕⊕○
No se debería realizar cirugía del endometrioma con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo espontáneo.	DÉBIL	⊕○○○
No se debería realizar cirugía escisional de la endometriosis infiltrativa profunda en pacientes con deseo genésico inmediato ya que no ha demostrado mejorar la fertilidad ni de manera espontánea ni tras Fecundación in vitro y se trata de una cirugía de alta complejidad que no está exenta de complicaciones. No obstante, en caso de distorsión anatómica importante, o de dolor incoercible y resistente a analgésicos, se podría plantear la posibilidad de realizar una cirugía previa.	DÉBIL	⊕○○○

III. Paciente asintomática que consulta por infertilidad

No se debe realizar tratamiento quirúrgico de los endometriomas antes de la Fecundación in vitro en pacientes asintomáticas en las que la única indicación sería un hipotético aumento de las tasas de embarazo, ya que no mejora de los resultados y supone un riesgo de disminución de la reserva ovárica.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

IV. Paciente asintomática con deseo genésico a corto plazo e infertilidad no probada

Se puede plantear realizar el estudio previo o no antes de intentar gestación de manera natural, ya que, salvo en situaciones como la azoospermia, factor masculino muy severo o la obstrucción tubárica bilateral, existe posibilidad de embarazo espontáneo.		Opinión de expertos
En función de la edad de la paciente, su reserva ovárica y la presencia de alteración seminal, así como de los deseos de la paciente, se podría establecer como plazo de espera de 6 meses a un año.		Opinión de expertos
No se debe realizar cirugía de los endometriomas ováricos ya que no mejoran la probabilidad de gestación y aumentan el riesgo de disminución de la reserva ovárica.	FUERTE	⊕○○○

PARTE 4: PACIENTE CON DESEO GENÉSICO FUTURO

1. Paciente sintomática con deseo genésico futuro

I. Tratamiento médico

Se deben utilizar anticonceptivos hormonales como tratamiento médico de primera línea, en ausencia de contraindicaciones, en pacientes no intervenidas o sometidas a cirugía conservadora con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y de reducir el riesgo de recurrencia.	FUERTE	⊕⊕⊕⊕
En el caso de utilizar anticonceptivos hormonales, se debe considerar su uso en pauta continua frente a pauta cíclica, puesto que es más eficaz en la reducción de la dismenorrea.	FUERTE	⊕⊕⊕⊕
En el caso de utilizar anticonceptivos hormonales se podría optar por combinaciones con bajas dosis de estrógenos, ya que éstos reducirían el flujo menstrual y la cuantía de menstruación retrógrada.		Opinión de Expertos
Se debe considerar el uso de gestágenos como primera línea de tratamiento hormonal cuando el control del ciclo no sea una prioridad, y siempre que existan contraindicaciones para los anticonceptivos hormonales.	FUERTE	⊕⊕⊕○
En determinados casos de fracaso del ACH en el control de los síntomas, se debe recomendar el uso de gestágenos como fármaco de segunda línea ya que su mecanismo de acción es distinto.	FUERTE	⊕⊕⊕○
Se debe advertir a las pacientes que las formulaciones depot a pesar de su comodidad se asocian a un peor control del ciclo (salvo el DIU de Levonorgestrel).	FUERTE	⊕⊕⊕○
El tratamiento con agonistas de la GnRH se debe considerar de tercera línea en el tratamiento de la endometriosis ya que, aunque su efectividad es comparable a la de anticonceptivos y gestágenos, su perfil de seguridad con terapia add-back no se ha comprobado más allá de los 6 meses de tratamiento.	FUERTE	⊕⊕⊕○

II. Tratamiento quirúrgico

La quistectomía ovárica laparoscópica es la técnica quirúrgica de elección en el tratamiento del endometrioma, sobre todo si el objetivo es el control o desaparición de los síntomas, prevenir la recidiva y favorecer un posterior embarazo.	FUERTE	⊕⊕⊕○
La punción ecoguiada transvaginal con escleroterapia del quiste puede ser una alternativa de tratamiento en mujeres con quistes endometriósicos recidivantes, sobre todo menores de 7 cms, y en las que la preservación de la reserva ovárica sea relevante.	FUERTE	⊕⊕⊕○
En el tratamiento laparoscópico de los endometriomas ováricos en pacientes con deseo genésico futuro, se debe preferir el uso de hemostáticos no térmicos o de sutura intracorpórea a la hemostasia con electrocoagulación del lecho, que este procedimiento se asocia a mayor reducción de la reserva funcional ovárica.	FUERTE	⊕⊕⊕○
En la paciente con dolor sugestivo, sin evidencia de endometriosis quística o infiltrativa profunda, y en la que el tratamiento médico es ineficaz, no se tolera o está contraindicado, se puede realizar una laparoscopia para confirmar la existencia de endometriosis superficial.	FUERTE	⊕⊕○○
En caso de que se considere indicada la laparoscopia y de que se confirme la existencia de endometriosis superficial se debe realizar destrucción de las lesiones mediante ablación o escisión, aunque la segunda permite la extirpación completa de las lesiones y su verificación histológica.	DÉBIL	⊕⊕○○
La planificación preoperatoria es fundamental para definir la estrategia terapéutica óptima. Debemos de asesorar a la paciente sobre las opciones de tratamiento y sus posibles complicaciones.	DÉBIL	Opinión de expertos
El Shaving debe de ser la primera técnica de tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda rectovaginal, por su menor riesgo de complicaciones intraoperatorias y sus mejores resultados de funcionalidad intestinal y vesical.	FUERTE	⊕○○○

III. Preservación de la fertilidad

Basándonos en estudios que evalúan la vitrificación de ovocitos para otras indicaciones, la vitrificación preventiva de ovocitos en pacientes con endometriosis se puede considerar una intervención segura y potencialmente beneficiosa.	Opinión de expertos
Si la cirugía se considera de alto riesgo resectivo, o la paciente presenta una disminución previa de la reserva ovárica, se puede recurrir a la opción de vitrificar ovocitos.	Opinión de expertos
En el caso de que hubiera que realizar una intervención quirúrgica se ha de intentar ser conservador y realizarlo en el seno de un equipo entrenado para ello.	Opinión de expertos
No se pueden formular recomendaciones basadas en argumentos de coste-efectividad de destinadas a los proveedores de servicios sanitarios ya que no existen datos objetivos publicados.	Opinión de expertos

2. Paciente asintomática con deseo genésico futuro:

En caso de hallazgo incidental de endometriosis asintomática se podría plantear a las pacientes actitud expectante, ya que la progresión de la enfermedad hace sintomática no es constante. Se debe informar que la endometriosis puede reducir la probabilidad de gestación espontánea si progresa, por lo que estaría justificado un control periódico.	DÉBIL	⊕○○○
Se deberían utilizar anticonceptivos hormonales como tratamiento médico de primera línea, en ausencia de contraindicaciones, en pacientes asintomáticas con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y de reducir el riesgo de recurrencia, incluso en adolescentes.	FUERTE	⊕⊕⊕○
No se debe realizar cirugía del endometrioma asintomático por el riesgo de recidivas y a la pérdida de reserva folicular que conlleva la cirugía.	FUERTE	⊕○○○
En el supuesto de que una paciente asintomática presente una reserva ovárica disminuida o, en aquellas que precisaran una cirugía, máxime si es una recurrencia o es bilateral, se puede recurrir a la opción de vitrificar ovocitos.	Opinión de expertos	
No se pueden formular recomendaciones basadas en argumentos de coste-efectividad destinadas a los proveedores de servicios sanitarios ya que no existen datos objetivos publicados.	Opinión de expertos	

PARTE 5: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PACIENTE CON ADENOMIOSIS Y DESEO REPRODUCTIVO

La presencia de adenomiosis constatada, o su sospecha firme por hallazgos sugestivos obtenidos por ecografía transvaginal o resonancia magnética, debe considerarse un factor de riesgo para la obtención de gestación clínica mediante FIV, ya que reduce la probabilidad de gestación clínica y nacido vivo, y aumenta la de aborto precoz.	FUERTE	⊕⊕○○
La medición del espesor de la zona de transición endometriometrial (junction zone) en pacientes con fallo recurrente de implantación embrionaria en FIV no ha sido suficientemente validada para la detección de adenomiosis sin expresión morfológica clara, por lo que no debe ofrecerse como parte de la evaluación pronóstica de estas pacientes.	FUERTE	⊕○○○
En una paciente que consulte por dismenorrea o hipermenorrea o siempre que existan factores de riesgo de presentar adenomiosis se debe ofrecer una exploración ecográfica que permita sospechar esta patología de forma fiable.	FUERTE	⊕⊕○○
La ecografía debería emplearse como primer escalón diagnóstico en el estudio de la adenomiosis. La RMN debe reservarse para aquellos casos que ofrezcan dudas o exista otro tipo de patología (miomas sobre todo) que pueda dificultar el diagnóstico ecográfico.	DÉBIL	⊕○○○

I. Tratamiento médico de la adenomiosis

El tratamiento con agonistas de la GnRH, aunque podría tener beneficio, en ausencia de estudios concluyentes hasta la fecha, no debería utilizarse como terapia única con el objetivo de mejorar la fertilidad en pacientes con adenomiosis.	DÉBIL	⊕○○○
No pueden formularse recomendaciones sobre el uso de fármacos alternativos para la mejora de la fertilidad en pacientes con adenomiosis.	Opinión de expertos	

II. Tratamiento quirúrgico conservador de la adenomiosis

La cirugía conservadora de la adenomiosis no debe ofrecerse como tratamiento de primera línea para mejorar la fertilidad en las pacientes con deseo reproductivo o infertilidad, ya que las pruebas sobre su efectividad y seguridad son insuficientes. La intervención de la adenomiosis con este fin podría indicarse en pacientes que presenten clínica asociada y refractaria a tratamiento médico, o tras fracasos repetidos de tratamientos de reproducción asistida, valorando individualmente la relación riesgo-beneficio.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

III. Tratamiento médico-quirúrgico de la adenomiosis

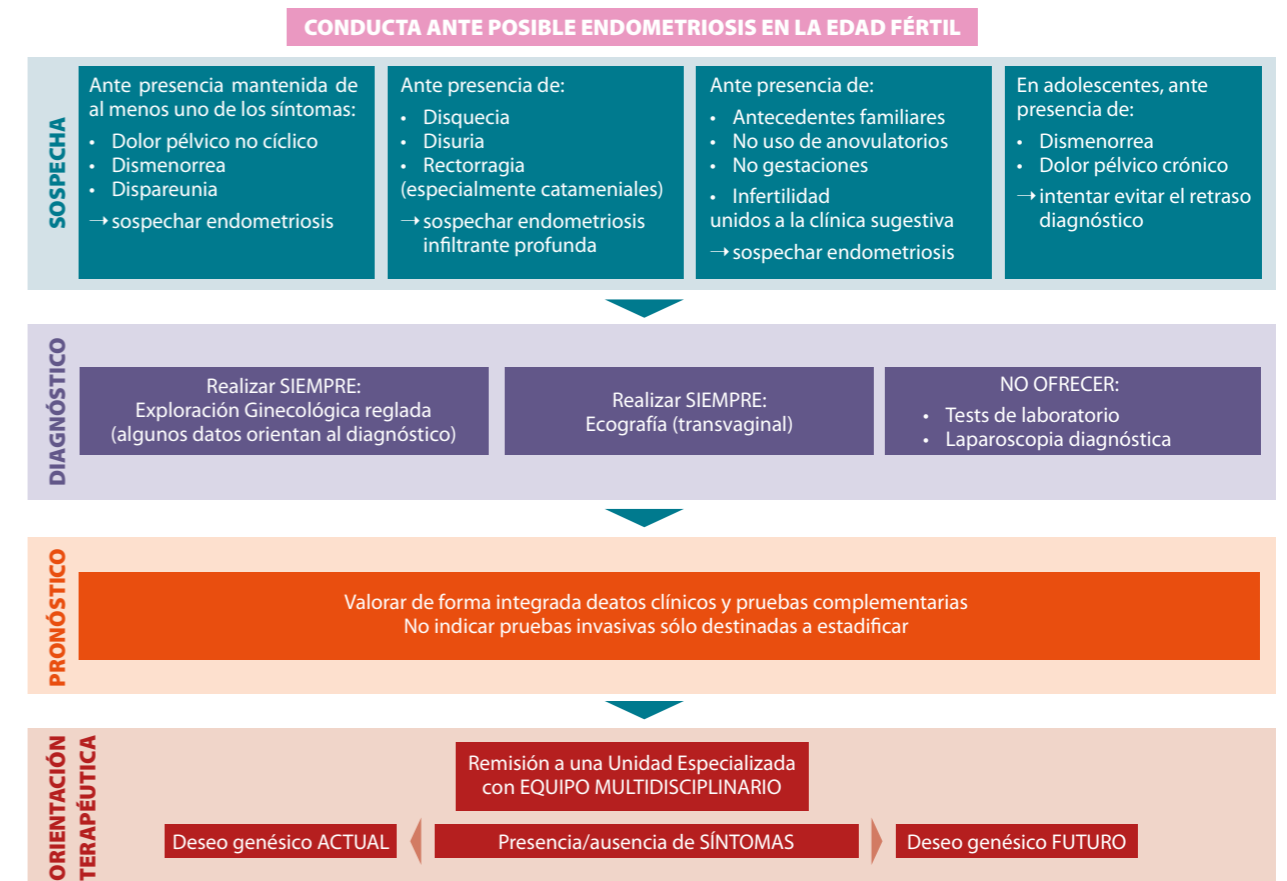
El tratamiento con agonista de la GnRH asociado a la cirugía conservadora puede usarse para mejorar la fertilidad natural o tras FIV, aunque la calidad de las pruebas disponibles no permiten recomendar esta conducta de forma sistemática.	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

IV. Técnicas no escisionales para el tratamiento conservador de la adenomiosis

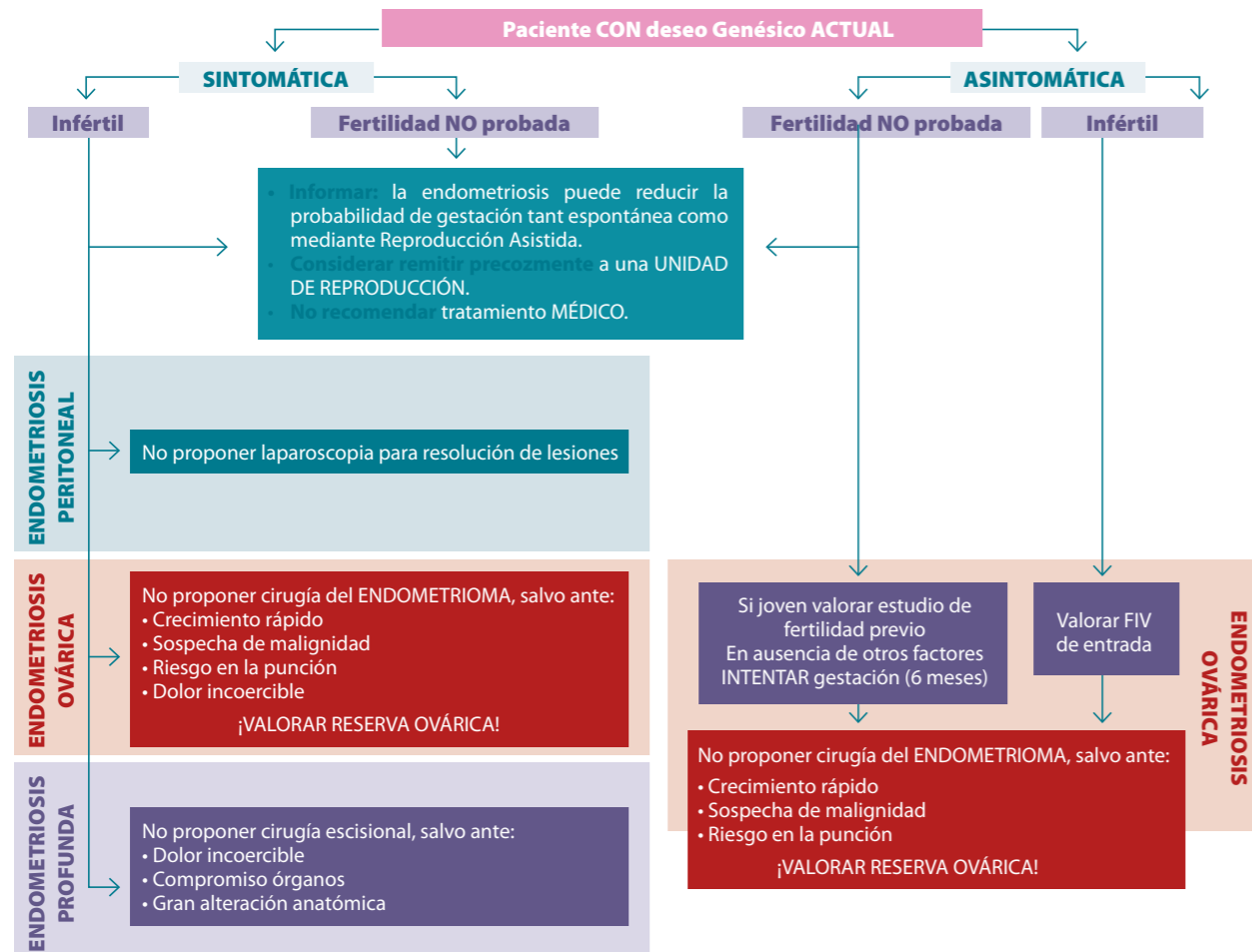
El tratamiento ablativo no escisional mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad, embolización de arterias uterinas o electrocoagulación miometrial perlaparoscópica no debe ofrecerse como opción conservadora del útero a pacientes con adenomiosis sintomática y deseo gestacional, ya que las pruebas sobre su efectividad y seguridad son aún insuficientes.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

Algoritmos de diagnóstico y manejo en consulta

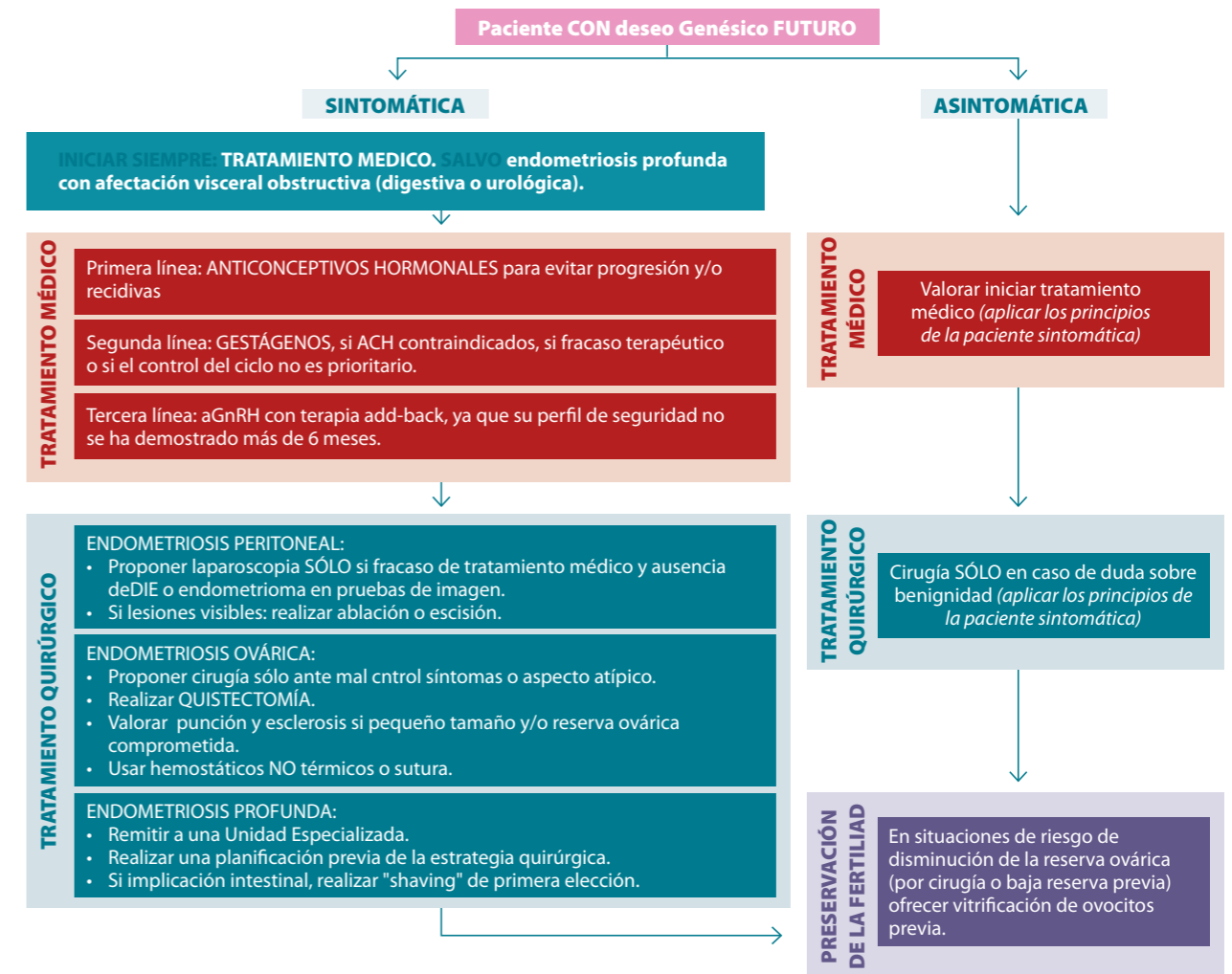
Algoritmo de diagnóstico y conducta inicial



Algoritmo de manejo de la paciente con deseo genésico actual



Algoritmo de manejo de la paciente con deseo genésico futuro



PARTE 1

Diagnóstico y factores de riesgo de la endometriosis

Diagnóstico y factores de riesgo de la endometriosis

Existe un importante retraso en el diagnóstico de la endometriosis. En nuestro país, al igual que en Reino Unido, se estima en torno a 8 años, en países como Alemania o Austria de 10,4 años (1), 7 años en Brasil (2) y 11,7 años en Estados Unidos (3). Este retraso se debe fundamentalmente a que la sintomatología de la endometriosis se solapa con la de otras patologías y a la relativa ausencia de pruebas no invasivas para su diagnóstico.

Una prueba no invasiva para la endometriosis sería de gran utilidad para las pacientes con dolor pélvico y / o subfertilidad en las que la ecografía transvaginal es normal. El objetivo más importante de la prueba diagnóstica debería ser no perder a ninguna mujer con endometriosis u otra patología pélvica significativa que pudiera beneficiarse de la cirugía para el dolor y/o infertilidad asociado con la endometriosis. Para lograr esto, se necesita una prueba no invasiva con una alta sensibilidad (probabilidad de que una prueba sea positiva cuando la endometriosis está presente). En la actualidad, tal prueba diagnóstica no existe.

Una prueba no invasiva clínicamente fiable para la endometriosis podría tener un profundo impacto al reducir el tiempo para el diagnóstico y acortar los plazos de derivación a una unidad especializada, lo que supondría una reducción de los costes de los tratamientos y un aumento de la eficacia de los mismos.

I. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS

I.a. SINTOMATOLOGÍA

Clásicamente los síntomas que se han relacionado con la presencia de endometriosis han sido la dismenorrea, el dolor pélvico crónico, (definido como la presencia de un dolor no cíclico de 6 o más meses de duración localizado anatómicamente en la pelvis y lo suficientemente severo como para provocar alteraciones funcionales que requieren tratamiento médico o quirúrgico) (4), la dispareunia, la sintomatología digestiva, como la disquecia y la sintomatología urológica, como la disuria. En una revisión del año 2015 (5), que incluye 51 trabajos, los autores encontraron que el dolor pélvico crónico y el dolor intermenstrual u ovulatorio se describen como muy frecuente en la mayoría de estudios, también se menciona el dolor rectal. El dolor, sobre todo el pélvico crónico, es característicamente palpitante sordo o agudo y se exagera con la actividad física y empeora con el paso del tiempo. Además, en algunos estudios se mostró una asociación con fatiga crónica, bajo nivel de energía y febrícula y en otros, sensación de quemazón e hipersensibilidad, lo que sugiere un componente neuropático.

Lamentablemente, estos síntomas son comunes a otras patologías. Y, por el contrario, hay endometriosis que cursan de manera pauci sintomática. Esto probablemente contribuya de manera significativa al importante retraso en el diagnóstico de esta enfermedad. Los factores que parecen contribuir en mayor medida a este retraso diagnóstico son: edad temprana al inicio de la sintomatología, uso de analgésicos o anticonceptivos prescritos en atención primaria como tratamientos empíricos de supuesta dismenorrea esencial y el hecho de que la sintomatología sea cíclica. Por el contrario, cuando coexiste infertilidad, el diagnóstico de endometriosis es más rápido (6) debido a que este síntoma hace que la paciente acuda a consultas especializadas. Existen varios trabajos publicados recientemente que estudian la asociación de la sintomatología dolorosa clásica al diagnóstico de endometriosis, algunos con un gran número de casos incluidos (7, 9-11). Sin embargo, no todos realizan confirmación diagnóstica mediante histología, método que, a día de hoy, aún se considera el "gold estándar".

Pregunta clínica 1:

¿En las pacientes adultas con endometriosis, que síntomas se asocian al diagnóstico de endometriosis? Y, ¿cuáles tienen valor predictivo?

I.a.1. Dismenorrea

Evidencia

En un estudio transversal publicado por Fuldeore en 2017 basado en una encuesta postal realizada a 59.411 mujeres de 12 países (7), se vio que el porcentaje de mujeres con endometriosis que experimentaban síntomas era superior al de las mujeres sin endometriosis. Hasta un 86% de las mujeres diagnosticadas de endometriosis manifestaron síntomas. La OR ajustada para la dismenorrea fue OR=1.6, IC 95% (1.4-1.8). Uno de los problemas de este estudio es que sólo el 51% de las pacientes incluidas tenía confirmación histológica del diagnóstico de endometriosis.

En otro trabajo, Peterson, 2013(8), se comparó una cohorte quirúrgica de 495 pacientes (parte del ENDO Study), con un grupo control no intervenido de 131 pacientes. Se encontró una OR ajustada de 2.46 (IC 95%=1.28-4.72) de endometriosis en el caso de dismenorrea. En este caso, todas las pacientes tuvieron confirmación histológica de la endometriosis.

I.a.2. Dolor pélvico cíclico y no cíclico

Evidencia

En el trabajo publicado por Fuldeore (7), la OR de endometriosis ajustada por edad fue más alta para el dolor pélvico no menstrual, que para el resto de la sintomatología, con una OR= 4.1, IC 95% (3.6-4.6). Asimismo, en el trabajo de Peterson 2013(8) se encontró una OR de 3.67, IC 95%(2.44-5.50) para el dolor pélvico no cíclico.

En 473 pacientes procedentes de la cohorte quirúrgica del ENDO Study (2007-2009)(9) se vio que aquellas pacientes con diagnóstico postoperatorio de endometriosis presentaban más frecuentemente dolor pélvico **cíclico** que las diagnosticadas de otras patologías ginecológicas o pelvis normal (49.5% versus 31.0% y 33.1%, P = 0.001) y también dolor pélvico crónico (44.2 versus 30.2%, P = 0.04).

I.a.3. Dispareunia

Evidencia

También en el trabajo de Fuldeore(7), la OR ajustada para la endometriosis en caso de pacientes con dispareunia fue OR=3.1, IC 95% (2.8-3.5).

En la misma cohorte quirúrgica del ENDO Study (2007-2009) (9) también fue más frecuente la dispareunia entre las pacientes con confirmación histológica de endometriosis (P= 0.002).

I.a.4. Disquecia

Evidencia

En un trabajo observacional prospectivo, en dos fases, con 1396 pacientes procedentes de 19 hospitales y 13 países publicado en 2012 (10) que iban a ser sometidas a laparoscopia por sintomatología relacionada con la endometriosis, se desarrolló y validó un modelo predictivo de la presencia de endometriosis. El síntoma con mayor valor predictivo de cualquier estadio de endometriosis fue la disquecia menstrual con una OR=3.47, (IC 95%= 1.40-8.57, P=.007).

En la cohorte quirúrgica del ENDO Study (2007-2009)(9) se vio que aquellas con diagnóstico postoperatorio de endometriosis también presentaban con más frecuencia disquecia (P= 0.002) especialmente en pacientes con diagnóstico de endometriosis profunda (60.8 versus 34.6%, P= 0.003).

I.a.5. Dolor pélvico en general y asociación de varios síntomas

Evidencia

En un trabajo publicado en 2012 por Abbas (11), en el que se siguieron a 2095 pacientes con sintomatología de endometriosis durante 4,5 años y fueron emparejadas por edad con 8380 controles, se vio que el riesgo global de endometriosis cuando había síntomas era mucho mayor, RR=4,95 (IC 95%(3.67-6.68)). El riesgo más alto se encontraba en el grupo de edad de 35-44 años, RR=6.29, IC 95% (4.00-9.90)]. Los síntomas evaluados, codificados por el CIE-10, fueron: dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, menorragia, sangrado postcoital y dolor intermenstrual. En este estudio, sólo el 32% de las pacientes tuvieron confirmación histológica del diagnóstico de endometriosis.

También en la cohorte quirúrgica del ENDO Study (2007-2009)(8) se vio que aquellas con diagnóstico postoperatorio de endometriosis presentaban más frecuentemente dolor pélvico cíclico que las diagnosticadas de otras patologías ginecológicas o pelvis normal (49.5% versus 31.0% y 33.1%, P = 0.001), así como dolor pélvico crónico (44.2 versus 30.2%, P = 0.04).

En el trabajo de Fuldeore arriba mencionado (7), también se vio que entre las mujeres que manifestaron síntomas de endometriosis, el porcentaje de mujeres con 2 ó 3 síntomas fue significativamente superior en las que tenían endometriosis (2 síntomas 23.6% frente a 13.4%; 3 síntomas: 13.9% frente a 3.7%; p < 0.0001, en ambos casos). Por el contrario, el porcentaje de mujeres que manifestaban un solo síntoma fue significativamente mayor entre las que no tenían endometriosis (35.1% frente 30.1%; p < 0.001).

I.a.6. Valor predictivo de la sintomatología

Evidencia

Hay pocos trabajos que exploren la capacidad predictiva de la sintomatología en el diagnóstico de la endometriosis. En el trabajo de Nnoaham 2012(10), en el que se desarrolla y valida un modelo predictivo de la presencia de endometriosis, la capacidad predictiva global para cualquier estadio de endometriosis, aunque mejoraba con la visualización ecográfica de quistes o nódulos, resultó baja (AUC=68.3). Sin embargo los estadios avanzados de endometriosis (III y IV) se predicen con bastante mejor precisión (AUC=84.9, Sensibilidad=82.3% y Especificidad=75.8%,).

RECOMENDACIONES

En una paciente que consulte por dolor pélvico no cíclico, dismenorrea o dispareunia que persisten a lo largo del tiempo o se intensifican, se debe sospechar la presencia de endometriosis y se le debe ofrecer una exploración ginecológica reglada y una técnica de imagen que investigue la sospecha diagnóstica, especialmente si se asocian dos o tres de estos síntomas.	DÉBIL	⊕○○○
En pacientes con disquecia, disuria y rectorragia, especialmente catameniales, hay que sospechar una endometriosis infiltrante profunda. En estos casos se debe realizar un examen pélvico y una prueba de imagen orientados según esta sospecha, y derivar a una Unidad Especializada.	FUERTE	⊕○○○

Pregunta clínica 2:

En la paciente adolescente con endometriosis, ¿Qué sintomatología se asocia con el diagnóstico de la enfermedad?

Una población de especial interés es la adolescente ya que el retraso del diagnóstico de endometriosis puede llevar a un retraso en su tratamiento, con consecuencias futuras en su calidad de vida y salud reproductiva.

Evidencia

En esta revisión se incluyen dos trabajos retrospectivos (Laufer, 1997) (12) y (Ballweg, 2004) (13). En el primero, se realiza una laparoscopia diagnóstica a 32 adolescentes con dolor pélvico crónico (DPC) que no respondían a terapia convencional encontrando lesiones de endometriosis en más de dos tercios de las pacientes.

El trabajo de Ballweg, basado en más de 7000 encuestas, encuentra que la severidad de la enfermedad era mayor cuanto más precoz era su inicio.

RECOMENDACIÓN

Dado que la endometriosis puede aparecer a una edad temprana, se debe prestar especial atención a la dismenorrea y al dolor pélvico crónico en las adolescentes, para intentar evitar el retraso diagnóstico.	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

I.b. SIGNOS EXPLORATORIOS ASOCIADOS A LA ENDOMETRIOSIS

Pregunta clínica 3

¿Qué hallazgos exploratorios son predictivos de la presencia y localización de la endometriosis pélvica?

Los signos clínicos que pueden hacer sospechar la presencia de una endometriosis pélvica son (5):

- El hallazgo de nódulos rojos, azulados o hemorrágicos en genitales externos o vagina, sobre todo en fórnix posterior. La exploración del tabique rectovaginal suele revelar sensibilidad dolorosa, presencia de nódulos y fibrosis.
- La presencia de un útero en retroversión forzada y fija con sensibilidad dolorosa a la movilización.
- La presencia de masas anexiales, especialmente si los anejos están fijos al útero o a las paredes pélvicas y son dolorosos al tacto.
- Fondo de saco de Douglas ocupado y doloroso.
- Ligamentos uterosacros engrosados, dolorosos y con nódulos.

Evidencia

En la revisión se incluyen 2 trabajos retrospectivos (Chapron, 2002)(14) y (Bazot, 2009)(15). En el estudio de Chapron, los hallazgos de la exploración clínica varían dependiendo de la localización de las lesiones endometrióticas. Sólo se encuentran lesiones visibles en la especuloscopia en un 14% de pacientes y sólo se palpan los clásicos nódulos esféricos y dolorosos en el 43%, aunque estaban presentes en el 80% de las pacientes con endometriosis vaginal, pero sólo en el 35 y 33%, respectivamente, de las pacientes con endometriosis profunda del tracto digestivo o los ligamentos uterosacros. Las localizaciones más altas de lesiones infiltrantes profundas (en ligamentos uterosacros, fondo de saco de Douglas o intestino) son menos palpables, lo que explicaría los pobres resultados diagnósticos de la exploración para estas localizaciones(16).

En el trabajo de Bazot(15), que es un estudio retrospectivo de 93 pacientes, la sensibilidad del examen físico para la endometriosis del ligamento uterosacro era del 73.5%, para la endometriosis vaginal del 50% y para la endometriosis intestinal del 46%. Además, parece ser que la exactitud del examen físico es mayor durante la menstruación (calidad de la evidencia baja).

RECOMENDACIÓN

Aunque la sensibilidad de la exploración pélvica es menor que la de los métodos de diagnóstico por imagen, debe ser la primera línea, ya que para algunos tipos de endometriosis tiene una moderada capacidad diagnóstica.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

I.c. TOPOGRAFÍA DE LAS LESIONES ENDOMETRIÓTICAS

Clásicamente se ha considerado que la sintomatología relacionada con la endometriosis va a depender de la localización de las lesiones, teniendo en cuenta que los síntomas pélvicos son los más frecuentes.

Pregunta clínica 4

¿En pacientes con endometriosis, la localización de la sintomatología se relaciona con la topografía de las lesiones?

Se han incluido dos trabajos en la revisión, uno retrospectivo publicado por Fauconnier en 2002(17) y otro prospectivo publicado por Peterson en 2013(8). En el estudio retrospectivo se incluyen 225 pacientes con dolor pélvico crónico y endometriosis infiltrante profunda (EIP)(17). Se concluye que hay una asociación entre la frecuencia y la severidad de la dismenorrea y la presencia de adherencias en el fondo de saco de Douglas, que la frecuencia de dispareunia se correlaciona con la afectación de los ligamentos uterosacros, que el dolor pélvico crónico no cíclico era mayor cuando la EIP afectaba al intestino, mientras que la dispareunia era más frecuente si la EIP afectaba a la vagina.

En el estudio prospectivo(8), una cohorte quirúrgica de 473 mujeres entre 18 y 44 años fueron sometidas a laparoscopia o laparotomía por sintomatología dolorosa. El dolor pélvico crónico fue más frecuente en las pacientes con endometriosis peritoneal que en aquellas pacientes con diagnóstico de endometriosis profunda (65,8 versus 40,5% respectivamente, P= 0,03), al igual que la dispareunia (47,4 versus 16,2%, respectivamente, P= 0,001); sin embargo, las pacientes con endometriosis profunda manifestaron con mayor frecuencia síntomas de dispareunia frente a las endometriosis peritoneales (60,8 versus 34,6%, P= 0,003).

RECOMENDACIÓN

Parece existir una relación entre la localización de las lesiones de EIP y la sintomatología. En pacientes que manifiestan síntomas como la dispareunia se debe sospechar su presencia.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

II. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA ENDOMETRIOSIS

Entre las pruebas no invasivas que podrían reducir el tiempo al diagnóstico y por tanto, tener un impacto clínico sobre el pronóstico de estas pacientes se encuentran los biomarcadores. Una prueba no invasiva, no sólo reduciría el coste asociado con la endometriosis, sino que también mejoraría la calidad de vida de las mujeres con endometriosis al permitir el diagnóstico precoz.

Se ha estudiado el rendimiento diagnóstico de diferentes biomarcadores de endometriosis en suero o plasma, en orina, en fluido endometrial o en fluido menstrual que pueda recuperarse del fórnix vaginal posterior y del cuello uterino durante el examen con espéculo. Para que estas pruebas sean útiles se requiere que tengan una alta sensibilidad, que no es sino la probabilidad de que una prueba sea positiva cuando la endometriosis está presente.

Pregunta clínica 5

¿El estudio de biomarcadores es útil en el diagnóstico de las pacientes con endometriosis?

Los biomarcadores han sido estudiados sobre todo en sangre. La sangre es una interesante fuente potencial de biomarcadores, ya que permite medidas repetidas, se obtiene fácilmente, y es muy adecuada para mediciones de alto rendimiento.

Los biomarcadores putativos de endometriosis son en su mayoría glicoproteínas, factores de crecimiento, hormonas o proteínas relacionadas con la inmunología o la angiogénesis.

A pesar de la investigación extensa, no hay un biomarcador único ni un panel de biomarcadores en sangre periférica que haya sido validado como una prueba de diagnóstico para la endometriosis (18) (19).

Dentro de las glicoproteínas que se han evaluado como potenciales marcadores de endometriosis en sangre, el CA-125 (Carbohydrate Antigen, CA- 125) ha sido el más estudiado.

Varios estudios han valorado la utilidad de CA-125 para el diagnóstico de la endometriosis y su correlación con la gravedad de la enfermedad, especialmente con los quistes ováricos endometrióticos. Sin embargo, el CA-125 no es específico para la endometriosis, siendo un marcador tumoral que se eleva también en el cáncer de ovario y en otras patologías pélvicas. Además de esta falta de especificidad, la sensibilidad para detectar todas las etapas de la endometriosis es baja.

Según un meta-análisis de Mol et al (20), la sensibilidad global para la endometriosis en estadio I-IV fue del 50% y la especificidad fue del 72%. Para una población con endometriosis en la fase III-IV, se podría obtener una sensibilidad del 60% con una especificidad del 80% (20).

En el meta-análisis Cochrane publicado por Nisenblat et al(21) en 2016 se evalúan diferentes puntos de corte para el CA-125 en diferentes umbrales, demostrando que la sensibilidad disminuye y la especificidad aumenta cuando se establece el punto de corte por encima de 35 UI/ml.

El CA-125 se ha combinado con otras glicoproteínas y moléculas como la interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) en fase secretora del ciclo menstrual, obteniendo una sensibilidad del 89,7% y especificidad 71,1% (Mihalyi y cols (22)).

También se han estudiado otras combinaciones como la publicada por Ozhan et al. (23) con un panel compuesto por CA-125, syntaxin-5 y laminina-1 que tenía un 90% de sensibilidad, un 70% de especificidad y un 88,7% de precisión para distinguir a los pacientes con endometriosis.

Otro marcador tumoral ovárico, el CA-19.9, se ha demostrado que se eleva y tiene una sensibilidad comparable o menor que el CA-125 para la detección de la endometriosis (19). Para el CA-19.9 se encontró una correlación positiva significativa con la gravedad de la enfermedad (24).

Se han analizado otros muchos biomarcadores en sangre, orina y fluido endometrial, que se detallan en una tabla (Anexo-1).

Sin embargo, a pesar de la plétora de estudios sobre biomarcadores de la endometriosis, ni un biomarcador único ni un panel ha sido validado para una prueba diagnóstica no invasiva con sensibilidad y especificidad suficientes (25).

Se necesitan más estudios para desarrollar una prueba clínicamente útil. Además, las limitaciones de los estudios disponibles derivan del pequeño tamaño de las muestras y la caracterización subóptima de los especímenes (sin desglose según la fase menstrual o fenotipo de lesión).

No se deben emplear los biomarcadores para el diagnóstico de la endometriosis, ya que no han demostrado ser útiles. Si acaso se podrían utilizar con fines pronósticos para el seguimiento de las pacientes con endometriosis.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

III. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN

En la actualidad el diagnóstico por imagen de la endometriosis se sustenta en dos técnicas: la ecografía transvaginal y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM). Ambas permiten el diagnóstico de la endometriosis quística ovárica y de la infiltrativa profunda. Queda por determinar si la ecografía o la RMN presentan la suficiente sensibilidad y especificidad como para ser considerados un test diagnóstico capaz de reemplazar a la laparoscopia (considerada el gold estándar).

III.a. Diagnóstico de la ENDOMETRIOSIS OVÁRICA

Pregunta clínica 6

¿Qué rendimiento diagnóstico aporta la ecografía transvaginal en el diagnóstico de la endometriosis ovárica? ¿Qué rendimiento diagnóstico aporta la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en el diagnóstico de endometriosis ovárica?

Clásicamente, el diagnóstico por imagen del endometrioma ovárico se ha realizado mediante ecografía transvaginal. En la descripción de los criterios ecográficos del endometrioma, se sigue la nomenclatura recomendada por la IOTA(26). Los signos ecográficos de la endometriosis ovárica están bien establecidos,(27) (28), como se detallan en el Anexo-3. Su rendimiento y precisión diagnóstica son mejores en pacientes premenopáusicas. En pacientes postmenopáusicas el rendimiento es peor y la posibilidad de falsos negativos de diagnóstico de carcinomas se eleva, por lo que ante el hallazgo de una imagen “de novo” hay que efectuar un seguimiento estrecho de la lesión (por ejemplo, cada 3-6 meses durante 2 años) y es recomendable que la evaluación la realice un ecografista con experiencia.

La presencia de un endometrioma debe considerarse además un signo centinela, ya que en algunos casos puede existir endometriosis profunda asociada, que siempre debe buscarse ante dicho hallazgo.

Evidencia

En la revisión más exhaustiva encontrada hasta la fecha (21), aplicando la metodología Cochrane, se analiza el rendimiento diagnóstico de la ecografía transvaginal y de la RNM para el endometrioma ovárico. Los autores fijan un umbral de $\geq 94\%$ de sensibilidad (S) y de $\geq 79\%$ de especificidad (E) mínimos para que el test pueda reemplazar a la laparoscopia.

Con respecto a la **ecografía**, los autores identificaron un total de 3 estudios (765 pacientes) y unas cifras del 93% de sensibilidad (S) (IC 95% de 0,87-0,99) y de $\geq 99\%$ de especificidad (E) (IC 95% de 0,92-0,99).

En cuanto a la **RMN**, identificaron un total de 3 estudios (179 pacientes) y unas cifras del 95% de sensibilidad (S) (IC 95% de 0,90-1) y de $\geq 91\%$ de especificidad (E) (IC 95% de 0,86-0,97).

Basándose en el estudio anterior, la ecografía presenta sensibilidades suficientes para poder considerarse un test de cribado y el resultado positivo de la ecografía se acerca mucho al patrón oro por lo que casi se podría considerar diagnóstico.

La RMN puede considerarse diagnóstica en términos de sensibilidad pero a nivel de cribado presenta algunas desventajas como el coste y cierta tasa de falsos positivos. Los autores remarcan que en caso de la RMN existe una escasa casuística que avale los resultados obtenidos.

RECOMENDACIONES

En toda paciente con sospecha clínica de endometriosis ovárica se debe realizar una exploración ecográfica transvaginal para su diagnóstico por imagen.	FUERTE	⊕⊕○○
Es útil realizar el estudio Doppler (Power Doppler o Doppler de alta definición) como prueba adicional en endometriomas de patrón atípico en el diagnóstico ecográfico de endometriosis ovárica para mejorar la precisión diagnóstica.	FUERTE	⊕⊕○○

III.b. Diagnóstico de la ENDOMETRIOSIS PROFUNDA

Es importante conocer con la mayor exactitud posible la localización y extensión de las lesiones a la hora de planificar la estrategia de tratamiento, especialmente cuando se plantea el tratamiento quirúrgico.

La sistemática ecográfica para el diagnóstico de la endometriosis profunda ha sido definida recientemente (29), y se detalla en el Anexo 2. Esto ha permitido una mejor aproximación a la enfermedad y a sus consecuencias clínicas, ya que integra las imágenes con la valoración de la movilidad uterina.

La sistemática exploratoria para el diagnóstico de la endometriosis profunda mediante Resonancia Magnética también ha sido perfectamente definida (30).

Pregunta clínica 7

¿Qué rendimiento diagnóstico aporta la ecografía transvaginal (ETV) en el diagnóstico de la endometriosis profunda? ¿Qué rendimiento diagnóstico aporta la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en el diagnóstico de endometriosis profunda?

Evidencia

En el meta-análisis publicado por Guerriero en 2015 (31), que incluye 11 estudios y 1583 pacientes, se demuestra que la ETV es un método de imagen bueno para el diagnóstico de endometriosis en las siguientes localizaciones: ligamentos uterosacros (USL), tabique rectovaginal (RVS), vagina y vejiga con unas sensibilidades y especificidades de 53% y 93%, 49% y 98%, 58% y 96% y 62% y 100%, respectivamente.

En todas las localizaciones, la posibilidad de afectación histológica tras biopsia laparoscópica aumentó ante la presencia de algún signo ecográfico de endometriosis.

En otro reciente metanálisis de Guerriero, publicado en 2016 (29), en el que se pretende evaluar el rendimiento diagnóstico de la ETV en el diagnóstico de la afectación rectosigmoidea, se confirma que ésta es un método seguro con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 98%. Este meta-análisis confirma los resultados del realizado por Hudelist en 2011 (32) que encontró una sensibilidad y una especificidad de la ETV para el diagnóstico de endometriosis rectosigmoidea del 91% y 98% respectivamente.

Nisenblat en 2016 (21) evaluó la capacidad diagnóstica de la ultrasonografía modificada, la ecografía transvaginal 3D (3D-ETV) y la ETV con contraste (gel o suero salino en vagina) para la DIE. SE encontró, para todas las localizaciones anatómicas, una sensibilidad y especificidad globales del 79% y 94% respectivamente para el conjunto de todas las técnicas.

En el meta-análisis publicado por Noventa en 2015 (33), que incluye 32 estudios, se evalúa la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía transrectal (UTR) con contraste (gel o suero) frente a la ETV. Los autores hallan una sensibilidad global del 94% y una especificidad del 92% con la ecografía transrectal frente a la ETV que mostró una especificidad global para todas las localizaciones de DIE desde un 88% (afectación vaginal y USL) a 94% (fondo saco Douglas y vejiga) y una sensibilidad sensiblemente inferior, que osciló entre el 50% en vejiga y vagina, y 85% en espacio rectovaginal.

Tammaa et al, en un estudio publicado en 2014 (34), concluyeron que con un ecografista entrenado, en un entorno altamente cualificado y con la curva de aprendizaje completada, mediante una exploración sistematizada y conociendo la patología, el rendimiento diagnóstico de la ETV y de la ETV modificada es similar o superior a la RNM.

En el meta-análisis de Medeiros et al de 2015 (35), que incluye 20 estudios y 1.819 pacientes, se ve que el rendimiento global de la RNM en la identificación de las lesiones de DIE es alto, con una sensibilidad y especificidad global de 83% y 90% respectivamente. Se encontró un rendimiento diagnóstico superior en las lesiones del compartimento posterior donde la DIE es más frecuente, con sensibilidades y especificidades en USL (85% y 80%), septo rectovaginal (82% y 77%), vagina (82% y 82%), intestino (84% y 97%) y rectosigma (83% y 88%) a diferencia del compartimento anterior que mostró una sensibilidad baja en vejiga (64%).

Muy pocos estudios comparan la eficacia diagnóstica de la RNM con la ETV para identificar lesiones de endometriosis profunda. La gran mayoría de publicaciones comparan las técnicas de imagen con la laparoscopia puesto que sigue siendo el “gold estándar” de diagnóstico seguro de DIE.

Un reciente estudio de Guerriero et al (36) compara la 2D-TSV y 3D-TSV con la RM. Es un estudio prospectivo observacional de 159 pacientes en las que se realizó cirugía y todas fueron sometidas a 2D-TSV, 3D-TSV y RM. Los resultados evidenciaron una superioridad de la RM con diferencias estadísticamente significativas para la DIE de localización intestinal y no se encontraron diferencias entre las tres técnicas para el resto de localizaciones de DIE.

También en el estudio de Bazot (37), en el que se compara la ETV con RNM, se demuestra la superioridad de la RM en identificar lesiones DIE a nivel intestinal con una sensibilidad y especificidad de 92% y 96% respectivamente. Globalmente para el resto de localizaciones de las lesiones fue de 94% y 77% respectivamente.

El estudio más reciente es el meta-análisis de Guerriero et al (38), de noviembre 2017 donde revisa toda la literatura existente hasta enero de 2016 y realiza una comparativa directa entre ETV y RMN, ya que se llevan a cabo ambas técnicas en la misma paciente de forma preoperatoria y se obtiene la confirmación histológica final, de manera que responde adecuadamente a la pregunta que nos realizamos. Éste meta-análisis se basa en 6 estudios que abarcan un total de 424 pacientes.

La valoración ecográfica ofrece unas sensibilidades (S) y especificidades (E) variables en función de la localización:

- Tabique rectovaginal: S= 59% (95% IC, 0.26–0.86), E= 97% (95% IC, 0.94–0.99)
- Ligamento uterosacro: S= 67% (95% IC, 0.55–0.77), E= 86% (95% IC, 0.73–0.93)
- Rectosigma: S= 85% (95% IC, 0.68–0.94) E= 96% (95% IC, 0.85–0.99)

En cuanto a la Resonancia las sensibilidades (S) y especificidades (E) fueron:

- Tabique rectovaginal: S= 66% (95% IC, 0.71–0.59), E= 97% (95% IC, 0.89–0.99)
- Ligamento uterosacro: S= 70% (95% IC, 0.55–0.82), E= 93% (95% IC, 0.87–0.97)
- Rectosigma; S= 85% (95% IC, 0.78–0.90) E= 95% (95% IC, 0.83–0.99)

Cuando se comparan las sensibilidades y especificidades entre la ETV y la RMN, no se encuentran diferencias significativas en ninguna de las localizaciones, si bien la ecografía muestra mayor heterogeneidad en la sensibilidad obtenida en la detección de la endometriosis en rectosigma.

Otras localizaciones tales como vagina o vejiga urinaria no pudieron ser analizadas porque no hay estudios con este diseño que dispongan de la casuística suficiente como para poderse incluir.

La evidencia disponible hasta la fecha muestra un buen rendimiento tanto de la ETV como de la RMN en el diagnóstico de la endometriosis profunda. Como limitaciones deben señalarse, sobre todo en la ETV, que es operador-dependiente y que el nivel de experiencia influye decisivamente en los resultados. En la mayoría de los trabajos publicados el ecografista que realiza el diagnóstico posee experiencia. La mayor o menor experiencia podría explicar la propia heterogeneidad en cuanto a la sensibilidad entre estudios.

RECOMENDACIONES

Ante la sospecha clínica de endometriosis profunda debemos emplear en primer lugar la ETV, debido a que el rendimiento diagnóstico entre ésta y la RNM no ofrece diferencias significativas y además es una prueba fácil, reproducible y bien tolerada.	FUERTE	⊕⊕⊕○
Si los hallazgos exploratorios de la ETV no son concluyentes y persiste la sospecha clínica de DIE, deben de realizarse otras pruebas de imagen no invasivas como ETV modificada o RNM.	FUERTE	⊕⊕○○
En aquellas pacientes en las que el planteamiento terapéutico es quirúrgico, deberíamos realizar una RNM complementaria dada la mayor capacidad de ésta de detectar focos más alejados.	FUERTE	⊕⊕○○

IV. DIAGNÓSTICO INVASIVO DE LA ENDOMETRIOSIS

Pregunta clínica 8

¿Se debería realizar una laparoscopia con fines de confirmación diagnóstica de una posible endometriosis?

La prueba de referencia para el diagnóstico de la endometriosis ovárica, peritoneal e infiltrante o profunda es la confirmación histopatológica de la presencia de tejido endometrial, constituido por glándulas y estroma. Esta prueba confirmatoria requiere un abordaje invasivo para la visualización y biopsia, generalmente escisional, de las lesiones sugestivas de endometriosis, y ha sido reconocida como *patrón oro* para evaluar la validez diagnóstica del resto de pruebas diagnósticas y para seguimiento por la mayor parte de las guías de práctica clínica disponibles (39, 40, 41). La laparoscopia se considera, desde hace cerca más de dos décadas, la vía de abordaje de elección para la visualización directa de las lesiones, así como para su extirpación.

Una de las publicaciones más relevantes sobre la validez diagnóstica de la laparoscopia en relación con la endometriosis es el meta-análisis publicado en 2004 por Wykes (42), que analizó los estudios primarios sobre validez del diagnóstico laparoscópico de la endometriosis ovárica y peritoneal, considerando la verificación histológica como prueba de referencia, y estratificándolos según su calidad metodológica. Según los autores, los estudios de máxima calidad corresponderían a análisis de cohortes prospectivas o con un alto control de sesgos, que comparasen del resultado de la laparoscopia con el de la histopatología, cegando al patólogo respecto del resultado de la laparoscopia, y al endoscopista respecto de diagnósticos histopatológicos previos de la paciente. Además, la realización de la biopsia para su estudio histológico no debería depender del resultado de la valoración laparoscópica, lo que significa que los protocolos deberían incluir la biopsia de las lesiones identificadas, y también de las áreas presuntamente normales a la inspección laparoscópica. Entre los 27 estudios considerados evaluables, ninguno reunía todos los requisitos enunciados, y la mayoría correspondía a diseños de baja calidad. Solo cuatro de los estudios seleccionados (43) (44) (45) (46), realizados sobre un total acumulado de 433 pacientes y 1014 biopsias, permitían estimar sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, así como razones de verosimilitud. Las frecuencias

de endometriosis descritas variaron entre el 18% y el 77%, lo que probablemente está en relación con diferencias en el tipo de pacientes analizadas y en los criterios de diagnóstico endoscópico e histológico. La sensibilidad global estimada fue del 94% (IC 95%: 80-98%) y la especificidad del 79% (IC 95%: 67-87%), y la razón de verosimilitud positiva conjunta fue 4,3 (IC 95%: 2,45-5,24), lo que significa que el resultado positivo de la laparoscopia incrementa más de cuatro veces la probabilidad de diagnóstico histológico positivo. La razón de verosimilitud negativa conjunta fue 0,06 (IC 95%: 0,01-0,15); es decir, la negatividad de la laparoscopia reduce más de 16 veces la probabilidad de que la histopatología confirme la endometriosis.

En consecuencia, el único meta-análisis disponible destinado a evaluar la validez de la laparoscopia en el diagnóstico de la endometriosis pélvica se basa en estudios realizados sobre muestras de tamaño reducido o medio, que presentan además otras limitaciones relevantes, entre las que destacan no haber aplicado procedimientos validados de evaluación endoscópica de las lesiones pélvicas, ni realizado biopsias con criterios homogéneos. Además, no analizan exclusivamente pacientes con fertilidad alterada, sino que incluyen también pacientes con dolor crónico como síntoma guía, y también de perfil mixto. A pesar de todo ello, los autores concluyen que la ausencia de lesiones de endometriosis visibles en la exploración laparoscópica permite desestimar con suficiente fiabilidad el diagnóstico de este trastorno. Por el contrario, la detección laparoscópica de lesiones sugestivas de endometriosis es menos fiable como criterio diagnóstico, limitación que debe ser considerada en la toma de decisiones respecto a la indicación de tratamientos médicos, quirúrgicos o de reproducción asistida.

Con posterioridad se han publicados varios estudios con objetivo análogo (47) (48) (49), cuya limitación más común es la carencia de biopsia en las pacientes sin hallazgos endoscópicos sugestivos de endometriosis. La histología confirmó el diagnóstico endoscópico de sospecha de endometriosis en un porcentajes comprendidos entre el 34,5% (48) y el 75% (50). En relación con la estimación de la frecuencia de falsos negativos, la especificidad y el valor predictivo negativo de la laparoscopia, dos de los estudios proporcionan resultados de interés. El estudio de Almeida-Filho describió la confirmación histológica de endometriosis en el 0,8% de las pacientes sin evidencia laparoscópica de lesión.

La correlación intra e interobservador en el diagnóstico laparoscópico de la endometriosis ha sido analizada por diversos estudios. Los dos más destacables fueron realizados sobre muestras de pacientes de pequeño tamaño y con perfiles clínicos heterogéneos (51) (52), y concluyeron en la existencia de una concordancia moderada (índices Kappa de 0,75 y 0,69). Uno de los estudios tuvo su continuación en una publicación posterior, que analizó la influencia del resultado de otras pruebas sobre el grado de concordancia interobservador (53). Según los resultados de este estudio, basado también en una muestra reducida de pacientes, la histología no confirmó el diagnóstico endoscópico de endometriosis en el 20% de los casos en los que hubo concordancia interobservador.

La posible influencia de la localización y morfología de las lesiones en la validez diagnóstica de la laparoscopia no pudo ser evaluada en el metaanálisis de Wykes (4), por la escasez de los datos aportados por los estudios primarios. Albee (9) ha analizado específicamente la validez diagnóstica de la laparoscopia según el área de localización pélvica y extrapélvica de las lesiones. Para el área de localización más frecuente de lesiones visibles –fondo de saco de Douglas–, la laparoscopia presentó una sensibilidad del 69,3%, una especificidad del 83,1%, y valores predictivos positivo y negativo de 93,9% y de 41,9% respectivamente. En el resto de las áreas pélvicas y extrapélvicas consideradas, los valores predictivos positivos de la laparoscopia estuvieron comprendidos entre el 71% y el 83%, y los negativos entre el 25,8% y el 100%. Conviene subrayar que las biopsias de zonas sin endometriosis visible correspondían en realidad a peritoneo anormal –que podía presentar otras alteraciones histológicas– y no a áreas endoscópicamente normales.

El estudio más reciente y relevante sobre la asociación entre la localización y variedad morfológica y la validez diagnóstica de la laparoscopia en la endometriosis se basó en el análisis prospectivo de una cohorte de 429 pacientes con síntomas sugestivos de endometriosis, a las que se realizó un total de 1439 biopsias (53). La frecuencia global de confirmación histológica de las lesiones fue del 49,7%. Las características de las lesiones asociadas de forma independiente con incremento de la probabilidad de histología confirmatoria fueron el estadio ASRM (American Society of Reproductive Medicine) II a IV en comparación con el I, el carácter de lesión profunda o infiltrante en comparación con la superficial, la localización en el ligamento útero-sacro o en el fondo de saco de Douglas en comparación con otras áreas, la existencia de lesiones ováricas profundas en comparación con superficiales, y la presencia de afectación intestinal y de otras áreas no pélvicas (53).

En relación con la influencia de la técnica endoscópica, se ha sugerido que el uso de asistencia robótica en la realización de la laparoscopia diagnóstica podría incrementar de forma independiente la proporción de verdaderos positivos histológicos de las lesiones clasificadas como sugestivas (LR: 2,36; IC 95%: 1,20-4.66; p = 0,014)(54) (17).

No existen suficientes estudios de calidad adecuada para establecer recomendaciones sobre qué pacientes podrían beneficiarse de una laparoscopia para la confirmación diagnóstica de la endometriosis (55). Considerando discutible la correlación entre las formas de endometriosis sólo evidenciables mediante laparoscopia –respaldada o no por histología–, así como su impacto en elección terapéutica final, Kennedy recomienda que ante toda indicación de laparoscopia orientada primordialmente a la confirmación diagnóstica, se informe a la paciente de los siguientes aspectos relacionados con la validez del diagnóstico invasivo (55): puede no hallarse ninguna lesión, aun cuando existan, el hallazgo de lesiones de endometriosis no significa necesariamente su implicación causal en el origen de los síntomas (dolor o trastorno de la fertilidad), y, con independencia de los hallazgos, existen tratamientos empíricos de adecuada o razonable eficacia para el tratamiento de los síntomas, y con perfil de seguridad aceptable.

RECOMENDACIÓN

<p>No se debería realizar una laparoscopia con fines de confirmación diagnóstica de una posible endometriosis. Más allá de la validez diagnóstica de la prueba, esta recomendación se fundamenta en la escasa probabilidad de que el resultado modifique la elección del tratamiento empírico que se recomendaría en caso de no realizar la prueba.</p>	DÉBIL	⊕⊕⊕⊕
---	--------------	------

FACTORES DE RIESGO DE ENDOMETRIOSIS

Pregunta clínica 9

¿Pueden diferentes factores de riesgo epidemiológico ayudar en la definición de un perfil de riesgo de desarrollo o presentación de una endometriosis?

Se han descrito diversos rasgos epidemiológicos que podrían estar relacionados con la presencia o desarrollo futuro de una endometriosis. Se han estudiado los siguientes:

Los factores analizados incluyen:

- Uso actual o pasado de anovulatorios.
- Hábito tabáquico.
- Tratamiento de reproducción previo.
- La existencia o no de un embarazo previo, con análisis en función de la paridad.
- Características menstruales.
- Historia familiar de endometriosis.
- Existencia de anomalías anatómicas ginecológicas.

Evidencia

Los datos proceden de dos meta-análisis y dos estudios observacionales. En el primero de los metaanálisis (56) se incluyeron 18 estudios. Los autores analizaron la relación entre el uso actual de contraceptivos orales y el diagnóstico de endometriosis, sugiriendo un efecto protector de aquellos (RR: 0.63; IC 95%: 0.47-085). Sin embargo, no se demostró tal efecto protector entre las usuarias de contraceptivos en el pasado sobre el desarrollo de una endometriosis (RR: 1.21; IC 95%: 0.94-1.56).

El segundo metaanálisis (57) incluyó 38 publicaciones y no se demostró relación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de endometriosis (RR 0.96; IC 95%: 0.86-1.08).

En el estudio ENDO (8) se comparó una cohorte de 495 mujeres de entre 18 y 44 años de edad sometidas a cirugía (cohorte operativa) frente a una población de 131 mujeres no operadas (cohorte poblacional) mediante un análisis de regresión logística estimando las OR ajustadas (AOR). En él se encontró una asociación entre una historia previa de infertilidad y la presencia de endometriosis tanto en la cohorte sometida a cirugía (AOR 2.43; IC 95% 1.57-3.76) como en la cohorte poblacional (AOR 9.91; IC 95% 1.69-37.2). Las mujeres con embarazos previos presentaron una menor incidencia de endometriosis (OR 0.42; IC 95%: 0.28-0.64). Considerando las mujeres operadas (cohorte operativa), la presencia de dismenorrea y dolor pélvico incrementaron la posibilidad de diagnóstico de una endometriosis (AOR 2.46; IC 95%: 1.28-4.72) y 3.67; IC 95% 2.44-5.50, respectivamente). Los embarazos previos se asociaron a una menor incidencia de endometriosis (AOR 0.49; IC 95% 0.32-0.75).

El estudio retrospectivo de Ashrafi(58) sugirió una asociación entre los antecedentes familiares y el desarrollo de una endometriosis (OR 4.9; IC 95% 2.1-11.3). Sin embargo, las malformaciones del aparato reproductor no se correlacionaron con la presencia de la enfermedad (OR 0.6; IC 95% 0.4-1.01).

RECOMENDACIÓN

<p>Dentro de los factores de riesgo epidemiológico, los más fuertemente asociados a la presencia de endometriosis son una historia previa de infertilidad y la presencia de dismenorrea o dolor pélvico. Otros factores de riesgo de menor magnitud serían el no uso de anticonceptivos hormonales o una historia familiar de endometriosis. No se ha encontrado una asociación entre endometriosis y tabaquismo.</p>	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

Bibliografía:

1. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2012;27(12):3412-6.
2. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003;18(4):756-9.
3. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1996;11(4):878-80.
4. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2009;25(3):149-58.
5. Riazi H, Tehrani N, Ziaei S, Mohammadi E, Hajizadeh E, Montazeri A. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Womens Health.* 2015;15:39.
6. Staal AHJ, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(4):321-4.
7. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(5):453-61.
8. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):451.e1-11.
9. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2015;30(10):2427-38.
10. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril.* 2012;98(3):692-701.e5.
11. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160(1):79-83.
12. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997;10(4):199-202.
13. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):201-18.
14. Chapron C, Dubuisson J-B, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(2):115-9.
15. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1825-33.
16. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Positive predictive value of clinical diagnosis of endometriosis. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2004;87(7):740-4.
17. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):719-26.
18. Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril.* 2013;99(4):1135-45.
19. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651-74.
20. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1101-8.
21. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 6;2:CD009591
22. Mihalji A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2010;25(3):654-64.
23. Ozhan E, Kokcu A, Yanik K, Gunaydin M. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:128-33.
24. Tuten A, Kucur M, Imamoglu M, Kaya B, Acikgoz AS, Yilmaz N, et al. Copeptin is associated with the severity of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):75-82.
25. Rižner TL, Lanišnik Rižner T. Noninvasive biomarkers of endometriosis: myth or reality? *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(3):365-85.
26. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500-5.
27. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1998;13(6):1691-5.

28. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):730–40.
29. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318–32.
30. Schneider C, Oehmke F, Tinneberg H-R, Krombach GA. MRI technique for the preoperative evaluation of deep infiltrating endometriosis: current status and protocol recommendation. *Clin Radiol*. 2016;71(3):179–94.
31. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(5):534–45.
32. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):257–63.
33. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(2):366–383.e2.
34. Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, Krell A, Salzer H, Hudelist G. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29(6):1199–204.
35. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):611–21.
36. Guerriero S, Alcázar JL, Pascual MA, Ajossa S, Perniciano M, Piras A, et al. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2018;37(6):1511–1521 30;
37. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril* 2017;108(6):886–94.
38. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound (TVS) versus Magnetic Resonance (MR) for diagnosing deep infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; Nov 20; 51(5):586–595
39. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29(3):400–12.
40. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2010;32(7 Suppl 2):S1–32.
41. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(3):591–8.
42. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(11):1204–12.
43. Malik E, Berg C, Meyhöfer-Malik A, Buchweitz O, Moubayed P, Diedrich K. Fluorescence diagnosis of endometriosis using 5-aminolevulinic acid. *Surg Endosc*. 2000;14(5):452–5.
44. Nezhat F, Allan CJ, Nezhat C, Martin DC. Nonvisualized endometriosis at laparoscopy. *Int J Fertil*. 1991;36(6):340–3.
45. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1990;53(6):984–8.
46. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1407–11; discussion 1411–1413.
47. Albee RB, Sinervo K, Fisher DT. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):32–7.
48. Almeida Filho DP de, Oliveira LJ de, Amaral VF do. Accuracy of laparoscopy for assessing patients with endometriosis. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 2008;126(6):305–8.
49. Marchino GL, Gennarelli G, Enria R, Bongioanni F, Lipari G, Massobrio M. Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings. *Fertil Steril*. 2005;84(1):12–5.
50. El Bishry G, Tselos V, Pathi A. Correlation between laparoscopic and histological diagnosis in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2008;28(5):511–5.
51. Weijnenborg PTM, ter Kuile MM, Jansen FW. Intraobserver and interobserver reliability of videotaped laparoscopy evaluations for endometriosis and adhesions. *Fertil Steril*. 2007;87(2):373–80.
52. Schliep KC, Stanford JB, Chen Z, Zhang B, Dorais JK, Boiman Johnstone E, et al. Interrater and intrarater reliability in the diagnosis and staging of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):104–12.
53. Fernando S, Soh PQ, Cooper M, Evans S, Reid G, Tsaltas J, et al. Reliability of visual diagnosis of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):783–9.
54. Mosbrucker C, Somani A, Dulemba J. Visualization of endometriosis: comparative study of 3-dimensional robotic and 2-dimensional laparoscopic endoscopes. *J Robot Surg*. 2018;12(1):59–66.
55. Kennedy S. Should a diagnosis of endometriosis be sought in all symptomatic women? *Fertil Steril*. 2006;86(5):1312–3; discussion 1317.
56. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):159–70.
57. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, et al. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 22;4(12):e006325.
58. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2016;10(1):11–21.

PARTE 2

Valor pronóstico de los sistemas de clasificación y estadificación de la endometriosis respecto a la fertilidad natural y tras fecundación in vitro

Valor pronóstico de los sistemas de clasificación y estadificación de la endometriosis respecto a la fertilidad natural y tras fecundación in vitro

Introducción

Los sistemas de clasificación de la endometriosis han ido surgiendo como propuestas para uniformizar la descripción, clasificación y gradación de las lesiones que constituyen la enfermedad. Su objetivo final, es el de crear categorías o estratos útiles en la estimación de la probabilidad de aparición o persistencia de síntomas, de respuesta a las diferentes modalidades de tratamiento, y de recurrencia tras las mismas.

Los sistemas de clasificación de la endometriosis propuestos hasta la actualidad han sido objeto de una reciente revisión crítica por parte de la Sociedad Mundial de Endometriosis (1). Las dos clasificaciones más utilizadas para el pronóstico de la fertilidad natural y tras tratamientos de reproducción asistida han sido la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, en su versión revisada) (2), y el Índice Pronóstico de Fertilidad en endometriosis (*Endometriosis Fertility Index, EFI*) publicado por Adamson (3). Otro sistema de gradación menos aplicado para evaluar la fertilidad potencial de las pacientes con endometriosis es la clasificación TOP (*Tube, Ovarian, Peritoneum*) propuesto por Fujishita (4). Finalmente, la clasificación ENZIAN (5), orientada específicamente a la evaluación de la endometriosis infiltrante profunda, y la clasificación propuesta por la Sociedad Norteamericana de Laparoscopia Ginecológica (*American Association of Gynecological Laparoscopists, AAGL*) (6) no han sido objeto de estudios destinados a evaluar su utilidad pronóstica sobre fertilidad en pacientes con endometriosis.

I. Valor para el pronóstico de fertilidad natural

I.a. Clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRMr)

Pregunta clínica 10:

¿Es útil la clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRMr) para el pronóstico sobre la fertilidad natural en pacientes con endometriosis?

El sistema ASRMr de clasificación y gradación de la endometriosis ovárica y peritoneal fue diseñado para proporcionar un esquema reproducible destinado a graduar la extensión, la tipología y el tamaño de las lesiones típicas de endometriosis ovárica y peritoneal.

La probabilidad de gestación espontánea según estadios ASRMr ha sido descrita por un número escaso de estudios, que han estimado la frecuencia de gestación por estadio (7-10), o comparado la frecuencia acumulada de gestación espontánea observada en pacientes con endometriosis mínima-leve frente a moderada-grave (7-12). Otras publicaciones orientadas a estimar el efecto de la endometriosis sobre la fertilidad natural no son útiles para abordar la pregunta de interés, ya que no diferencian las gestaciones espontáneas de las obtenidas mediante reproducción asistida (13), no estiman la frecuencia de gestación según estadios de la clasificación (14), o no aportan información sobre la precisión de las estimaciones ni contrastes estadísticos de las diferencias de frecuencia observadas (15).

Los estudios que han estimado la frecuencia de **gestación espontánea por estadios de la clasificación ASRMr** son mayoritariamente series de casos o estudios de cohortes retrospectivos, con periodos de seguimiento tras la estadificación comprendidos entre 6 y más de 60 meses. Sólo el estudio publicado por Guzick (7) ha hallado menor frecuencia de gestación y de gestación en función del tiempo al comparar pacientes afectadas por endometriosis en estadio IV frente a estadios I a III. La frecuencia de gestación por estadio considerando conjuntamente los datos de los estudios individuales no revela diferencias significativas (Estadio I: 38,4% [IC 95%: 32,1-44,6]; Estadio II: 37,9 [IC 95%: 30,5-45,3]; Estadio III: 42,1 [IC 95%: 35,1-49,1]; Estadio IV: 42,6 [IC 95%: 34,4-50,9]; $p = 0,7$). Según esta estimación, si se define el estadio I como categoría de referencia, los riesgos relativos de gestación estimados son 0,98 (IC 95%: 0,77-1,2) para el estadio II, 1,09 (IC 95%: 0,87-1,37) para el estadio III y 1,11 (IC 95%: 0,87-1,41) para el estadio IV.

En relación con la frecuencia de **gestación espontánea en estadios I-II en comparación con estadios III-IV**, cuatro de los estudios publicados al respecto permiten una estimación global del efecto (7-10). Según esta estimación conjunta, la existencia de endometriosis moderada-severa no reduce la probabilidad de gestación clínica respecto de la observada en pacientes con

endometriosis mínima-leve (Riesgo Relativo, RR: 1,03; IC 95%: 0,86-1,23).

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar una laparoscopia con la finalidad exclusiva de estimar el pronóstico de fertilidad natural estadificando la endometriosis ovárica-peritoneal por medio de la clasificación ASRMr, ya que el estadio de la endometriosis no ha mostrado efecto sobre la probabilidad de gestación clínica espontánea.	FUERTE	⊕⊕○○
--	---------------	------

I.b. Índice Pronóstico de Fertilidad (EFI)

Pregunta clínica 11:

¿Es útil el Índice Pronóstico de Fertilidad (EFI) para evaluar la fertilidad natural en pacientes con endometriosis?

Evidencia:

El Índice Pronóstico de Fertilidad (EFI) fue desarrollado por Adamson como herramienta específicamente destinada a la estimación pronóstica de la fertilidad natural en pacientes con endometriosis, como intento de superar la escasa correlación observada entre la clasificación de la ASRM y la probabilidad acumulada de gestación (www.endometriosisefi.com) (3).

La escala EFI fue elaborada a partir del análisis retrospectivo de una cohorte de 579 pacientes estériles intervenidas de endometriosis. Las variables consideradas para la construcción del modelo de predicción fueron la edad, paridad y duración de la esterilidad, la puntuación de la escala ASRMr asignada en la laparoscopia y la puntuación relativa a la lateralidad, extensión y gravedad funcional de las lesiones denominada *Least functional score*.

El rango de puntuaciones estaba comprendido entre 0 y 10 -correspondiendo el último valor a las pacientes con factores pronósticos más favorables-, y la mediana de seguimiento fue de 36 meses. Se observó correlación directa entre la puntuación de la escala EFI y la probabilidad de gestación, con un aumento más acusado de gestación a partir de puntuaciones iguales o superiores a 7. La capacidad predictiva de la escala EFI fue validada en el mismo estudio, analizando prospectivamente una cohorte de 222 pacientes (3).

Con posterioridad, diversos estudios han aplicado la escala EFI, por medio de análisis generalmente retrospectivos de cohortes de pequeño tamaño, y con seguimientos comprendidos entre 12 y 36 meses (16-19). Todos los estudios describen el incremento significativo de la frecuencia de gestación a medida que aumenta la puntuación EFI. También fue coincidente la observación de frecuencias de embarazo totales y acumuladas extremadamente bajas con EFI entre 0-4, y muy favorables con EFI comprendido entre 8-10 (16-19). Un estudio reciente del grupo de Hobo concluye que una puntuación de 7 en la escala EFI es el punto de corte más idóneo para discriminar las pacientes con pronóstico de gestación favorable y adverso (20). El estudio más recientemente publicado (21), que además es el que analiza la serie de casos más extensa (1097 pacientes), concluye que la escala EFI discrimina moderadamente la probabilidad de gestación (Área bajo la curva ROC: 0,64; IC 95%: 0,61-0,68); adoptando 7,5 puntos como valor crítico proporciona una sensibilidad del 88,5% y una especificidad del 52% en la predicción de embarazo.

En relación con la elección de la conducta clínica en función del EFI, los estudios sobre valor pronóstico para fertilidad natural coinciden en recomendar la aplicación de tratamientos de reproducción asistida con puntuaciones menores o iguales a 4, y conducta expectante a la espera de gestación espontánea en pacientes ante puntuaciones de 7 o más (16, 17, 19-22). En el estrato de puntuaciones intermedias, la decisión debería fundamentarse en la edad y la reserva ovárica de la paciente (22). Esta conducta fue analizada por medio de un estudio de cohortes prospectivo por Boujenah (23). Estos autores indicaron fecundación in vitro en pacientes con EFI menor de 5, conducta expectante, estimulación ovárica o inseminación artificial durante un máximo de 3-6 meses (en función de la edad y del número de folículos antrales) en pacientes con EFI de 5-6, y conducta similar durante 6-12 meses en pacientes con EFI igual o mayor de 7. La puntuación en la escala EFI mostró correlación inversa con la efectividad del tratamiento con FIV, y también se asoció, como variable independiente, con la probabilidad de gestación mediante reproducción natural (OR ajustada: 1,62; IC 9%: 1,23-,15) (23).

El EFI también se asocia de forma significativa con frecuencia acumulada de nacido vivo. El estudio publicado al respecto (24) analiza una cohorte retrospectiva de 279 pacientes, con diagnóstico y cirugía laparoscópica de endometriosis III-IV ASRMr, y con un seguimiento posterior máximo de 5 años. Se observó una clara asociación entre los estratos de puntuación en el EFI y la probabilidad acumulada de gestación natural con nacido vivo a 5 años (0% para EFI de 0-2 frente a 91% para EFI de 9-10; p < 0,001). Este estudio identificó la edad superior o igual a 40 años y el ítem relativo al tipo y lateralidad de las lesiones (*Least function score*) de la escala EFI como dos de las variables independientes asociadas negativamente a la probabilidad de lograr gestación espontánea.

En resumen, la escala EFI permite predecir aceptablemente la probabilidad de gestación espontánea en pacientes con endometriosis ovárica y peritoneal, como ponen de manifiesto los resultados, claramente consistentes, de los estudios de validación y posteriores. Los resultados sobre nacido vivo se orientan en la misma dirección, aunque son más escasos. No obstante, conviene subrayar que se trata de estudios mayoritariamente retrospectivos, con grados de precisión variables, y con escaso número de observaciones pertenecientes a estratos extremos de la clasificación. Las publicaciones presentan notables diferencias en cuanto a indicaciones y procedimientos para el abordaje quirúrgico tras la estadificación, a los criterios para recomendar búsqueda de gestación natural, a la duración de la conducta expectante, y a las indicaciones de los tratamientos posteriores. La mayor parte de los autores tampoco considera la reserva ovárica para determinar la conducta, ni ajusta el valor predictivo del EFI en función de la misma.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometriosis e indicación de laparoscopia operatoria por dolor pélvico refractario o duda diagnóstica, deben registrarse las variables clínicas y los hallazgos endoscópicos necesarios para el cálculo de la puntuación en la escala EFI, que es útil para pronosticar la fertilidad natural.	FUERTE	⊕⊕○○
--	---------------	------

II. Valor para el pronóstico de fertilidad tras FIV

II.a. Clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

Pregunta clínica 12:

¿Es útil la clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRMr) para el pronóstico sobre la efectividad de la FIV en pacientes con endometriosis?

Evidencia

El pronóstico sobre la efectividad de la Fecundación In Vitro (FIV) puede determinar decisiones relevantes respecto a la indicación de tratamientos con Fecundación In Vitro con Transferencia Embrionaria (FIV-TE) iniciales o iterativos, o en relación con la pauta de estimulación ovárica. La estadificación de la endometriosis por medio de la clasificación modificada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva permite dividir a las pacientes en cuatro grados de afectación, en razón de la distribución, tipo y severidad de las lesiones (2). Las pacientes afectadas por endometriosis han sido tradicionalmente agrupadas en estadios I-II (endometriosis mínima y leve) y III-IV (endometriosis moderada y severa) para evaluar la utilidad pronóstica de la clasificación respecto a la efectividad del tratamiento con FIV de la infertilidad (25).

Existen seis revisiones metaanalíticas sobre el efecto de la endometriosis sobre la fertilidad natural de las pacientes con endometriosis estadificada con arreglo a los criterios de la clasificación ASRM (26-30), a los que cabe añadir otros estudios posteriores (21, 31). Los estudios primarios agrupados por los metaanálisis son notablemente heterogéneos: entre ellos predominan los estudios de cohortes retrospectivos con diagnóstico endoscópico de la endometriosis con una frecuencia variable de verificación histológica, aunque algunos estudios consideran también los diagnósticos ecográficos de endometriosis quística como estadios III-IV. Otras fuentes de heterogeneidad, y de posible sesgo respecto a la fertilidad posterior, son la conducta quirúrgica tras la estadificación y la asociación o no de tratamiento médico posterior a la misma.

La mayoría de los estudios primarios han evaluado el efecto de la endometriosis comparando el resultado de la FIV-TE en pacientes con endometriosis I-II o III-IV frente a controles libres del trastorno, que fueron mayoritariamente pacientes con factor tuboperitoneal no asociado a endometriosis, factor masculino o esterilidad de origen desconocido. Otro análisis de interés, abordada por menos estudios, consistió en la comparación del rendimiento terapéutico de la FIV-TE en pacientes con estadios III-IV frente a estadios I-II.

La presencia de **endometriosis I-II**, en comparación con controles libres de la misma, no tiene efectos desfavorables sobre la obtención de nacido vivo: el rango de riesgos relativos estimados por los metaanálisis fue de 0,92 (IC 95%: 0,83-1,02) a 0,99 (IC 95%: 0,92-1,06). El riesgo relativo global estimado agregando los estudios primarios considerados por todos los metaanálisis fue de 0,96 (IC 95%: 0,86-1,07). La presencia de endometriosis I-II tampoco genera efecto desfavorable sobre las frecuencias de gestación clínica por paciente (RR conjunto: 0,99; IC 95%: 0,66-1,53) o por ciclo (RR conjunto: 0,96; IC: 0,74-1,24). Los indicadores de resultado intermedio, como el número de ovocitos totales y maduros obtenidos, y las frecuencias de gestación e implantación tampoco decrecieron en presencia de endometriosis I-II. El único indicador de efectividad afectado por la existencia de endometriosis I-II es la frecuencia de cancelación del ciclo de estimulación, que resulta superior en comparación con pacientes libres de endometriosis (OR conjunta: 4,14; IC 95%: 1,86-9,20).

La **endometriosis III-IV** se asoció a reducción de la frecuencia de nacido mediante FIV-TE según los resultados de uno de los metaanálisis (OR: 0,77; IC 95%: 0,64-0,92) (29), mientras que no mostró efecto según los resultados del otro (OR: 0,86; IC 95%: 0,68-1,08) (27). La estimación del efecto global agregando los estudios primarios considerados por los dos estudios

mencionados proporcionó un RR conjunto de 0,96 (IC 95%: 0,8-1,11), lo que permite asumir la ausencia de efecto con bajo nivel de certeza. Tres estudios metaanalíticos (27-30) han constatado reducción de la frecuencia de gestación clínica por paciente (OR conjunta: 0,45; IC 95%: 0,29-0,7) y por ciclo (Rango de OR: desde 0,47 [IC 95%: 0,30-0,74] a 0,75; IC 95%: [0,72-0,91]), menor frecuencia implantación embrionaria, y menor número de embriones y de ovocitos totales obtenidos en las pacientes con endometriosis moderada-severa. La existencia de endometriosis en estadios III-IV incrementa de manera sustancial el riesgo de cancelación de la estimulación ovárica por respuesta insuficiente, en comparación con pacientes control sin endometriosis (OR: 3,91; IC 95%: 1,2-12,77) (30).

Finalmente, la comparación de los resultados de la FIV-TE obtenidos en pacientes con **endometriosis III-IV frente a estadios I-II** no evidencia reducción de la probabilidad de obtener un nacido vivo por medio de FIV-TE (RR: 0,94; IC 95%: 0,90-1,11) (28), aunque las evidencias disponibles son de calidad muy baja. La frecuencia de gestación clínica observada en pacientes con endometriosis III-IV fue inferior a la observada en pacientes con endometriosis I-II según los resultados del metaanálisis de Barnhart (OR: 0,6; IC 95%: 0,24-0,97) (26) y similares según la revisión de Barbosa (28) (RR: 0,94; IC 95%: 0,80-1,11; OR: 0,87; IC 95%: 0,82-1,11). El efecto global estimado agregando los resultados de los estudios primarios del metaanálisis de Barbosa con el estudio de Wang (31), no incluido en aquél, proporciona una OR global de 0,81 (IC 95%: 0,65-1,0), por lo que puede concluirse la ausencia de efecto. Tanto la frecuencia de implantación embrionaria (26) como el número de ovocitos obtenidos resulta inferior en las pacientes con estadios III-IV en comparación con las que presentaron endometriosis I-II. El efecto del grado de endometriosis sobre la frecuencia de implantación estimado por el metaanálisis de Wang puede considerarse elevado (OR: 0,21; IC: 0,15-0,32), aunque se ha estimado a partir de estudios que generan pruebas de baja calidad, y no resulta consistente con el estimado por un estudio más reciente (31). El número medio de ovocitos en las pacientes con endometriosis III-IV se estima inferior en 1,03 ovocitos (IC 95%: -1,67; -0,39) en comparación con las pacientes con endometriosis I-II.

En conclusión, la estadificación laparoscópica de la endometriosis representa un procedimiento invasivo que, aunque se asocia a bajo riesgo peroperatorio (32), no tiene impacto sobre el pronóstico de nacido vivo, y por tanto no se considera justificado con la finalidad exclusiva de graduar la enfermedad según el esquema ASRMr. La indicación de la laparoscopia operatoria con indicaciones adicionales a la estadificación debe ser analizada de forma individualizada. La presencia de endometriosis I-II o III-IV tiene efecto desfavorable sobre la frecuencia de cancelación por baja respuesta, y la existencia de endometriosis III-IV afecta además a algunas variables de resultado intermedio de la FIV. No obstante, los estimadores no invasivos de respuesta ovárica actualmente disponibles pueden reemplazar la información proporcionada por la estadificación quirúrgica de la endometriosis con un balance riesgo-beneficio claramente más favorable.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar una laparoscopia con la finalidad exclusiva de estimar el pronóstico de efectividad de la FIV-TE estadificando la endometriosis ovárica-peritoneal por medio de la clasificación ASRMr, ya que el estadio de la endometriosis no ha mostrado efecto sobre la probabilidad de obtener un nacido vivo mediante FIV-TE.	FUERTE	⊕⊕○○
--	---------------	------

II.b. Índice Pronóstico de Fertilidad (EFI)

Pregunta clínica 13:

¿Es útil el Índice Pronóstico de Fertilidad (EFI) para el pronóstico sobre la efectividad de los tratamientos de reproducción asistida en pacientes con endometriosis?

Evidencia

El estudio más relevante para responder esta pregunta es el publicado por Wang (31), en el que se analizan 199 pacientes intervenidas por endometriosis y posteriormente tratadas con FIV. El área bajo la curva ROC del EFI para la predicción de gestación fue discreta (0,64; IC 95%: 0,56-0,71; p= 0,001). El punto de corte en la escala EFI asociado a mejor balance entre sensibilidad y especificidad fue 6 (S=71,8%, E= 52,6%) Estos resultados son concordantes con los obtenidos por Garavaglia, que obtuvo un área bajo la curva de 0,75 (IC 95%: 0,61-0,89; p=0,006) adoptando un punto de corte de 5,5 en la escala EFI, este estudio halla una sensibilidad del 93,3% y una especificidad del 58,6% en la predicción de gestación mediante tratamientos de reproducción asistida (19). Este autor también observa una reducción de algunas variables intermedias de efectividad del tratamiento con FIV (estradiol final, ovocitos obtenidos, ovocitos fecundados, frecuencia de implantación, frecuencia de gestación clínica, y frecuencia de gestación clínica acumulada) en las pacientes con EFI de 5 o menor. Las mayores limitaciones del estudio derivan de su carácter retrospectivo y de su diseño de cohorte histórica. El estudio no considera el efecto potencial de la reserva ovárica sobre la relación entre el EFI y la probabilidad de nacido vivo.

En lo que respecta a nacido vivo, sólo un trabajo analiza el valor predictivo del EFI tras tratamientos de reproducción asistida (24), sin hallar diferencias en la frecuencia de nacido vivo por estratos de EFI. Dicotomizando el EFI por valores mayores o iguales a 7, sí se observa diferencia significativa en frecuencia de nacido vivo en pacientes con menor puntuación (RR: 0,58; IC 9%: 0,43-0,77).

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometriosis e indicación de laparoscopia operatoria por dolor pélvico refractario o duda diagnóstica, deben registrarse las variables clínicas y los hallazgos endoscópicos necesarios para el cálculo de la puntuación en la escala EFI, que es útil para pronosticar la probabilidad de gestación clínica y nacido vivo obtenidas mediante tratamientos de reproducción asistida.	FUERTE	⊕⊕○○
--	---------------	------

II.c Otras clasificaciones

Pregunta clínica 14:

¿Cuál es la utilidad de otras clasificaciones para el pronóstico sobre la efectividad de la FIV en pacientes con endometriosis?

La clasificación propuesta por la *American Association of Gynecological Laparoscopists* y la clasificación ENZIAN para la endometriosis profunda no han sido evaluadas en relación con su valor pronóstico para fertilidad natural o tras tratamientos de reproducción asistida (1).

La clasificación TOP fue diseñada por Fujishita como primer sistema alternativo a la clasificación ASRMr (4). Este autor estratificó la endometriosis ovárica y peritoneal definiendo cuatro grados de afectación para trompa (T0 a T3), ovario (O0 a O3) y peritoneo (P0 a P3). Las pacientes fueron además estadificadas con arreglo a la clasificación ASRMr. Por medio de un análisis retrospectivo, los autores concluyeron que no existía asociación entre el estadio ASRMr y la probabilidad acumulada de gestación espontánea o tras tratamiento médico con danazol o agonistas de GnRH. Sin embargo, el grado de afectación tubárica sí determinó diferencias significativas en la frecuencia de gestación (T0 o trompas indemnes frente al resto de categorías). Dentro de las categorías T0 (trompas indemnes) y P0-P1 (peritoneo sin lesiones, o lesiones peritoneales dispersas, o adherencias pélvicas leves), el grado de afectación ovárica no se asoció a diferencias en las frecuencias de gestación.

Bibliografía:

1. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum Reprod (Oxford, England). 2017; 32(2):315-24
2. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67(5):817-21
3. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil Steril 2010; 94(5):1609-15
4. Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. Gynecol Obstet Invest 2002; 53 Suppl 1:40-5
5. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. Zentralbl Gynakol 2005; 127(5):275-81.
6. American Association of Gynecological Laparoscopists. Endometriosis classifications need to be revisited: A New One is Arriving. News Scope [Internet]. 2012 24th February 2018; 26(4):[9-10 pp.]. Available from: https://www.aagl.org/wp-content/uploads/2013/03/NewsScope_Oct-Dec_2012.pdf.
7. Guzik DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Jr., Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. Fertil Steril 1997; 67(5):822-9
8. Porpora MG, Pultrone DC, Bellavia M, Franco C, Crobu M, Cosmi EV. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis. Clin Exp Obstet Gynecol 2002;29(4):271-3
9. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? Am J Obstet Gynecol 2006;195(5):1303-10
10. Zeng C, Xu JN, Zhou Y, Zhou YF, Zhu SN, Xue Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. Gynecol Obstet Invest 2014; 77(3):180-5
11. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. Gynecol Obstet Invest 2002; 53 Suppl 1:33-9
12. Bourdel N, Dejou-Bouillet L, Roman H, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Mage G, et al. [Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis)]. Gynecol Obstet Fertil 2012; 40(6):337-43
13. Cesana MC, Ferrari L, Passoni P, Polizzi S, Brunetti F, Milani R. Reproductive prognosis in women with endometriosis after conservative surgery: a single-center experience. Minerva Ginecol 2017;69(4):322-7
14. Wilson-Harris BM, Nutter B, Falcone T. Long-term fertility after laparoscopy for endometriosis-associated pelvic pain in young adult women. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(6):1061-6

15. Cirpan T, Akman L, Yucebilgin MS, Terek MC, Kazandi M. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis--retrospective analytical study. *Ginekologia polska*. 2013; 84(12):1041-4
16. Wei DM, Yu Q, Sun AJ, Tian QJ, Chen R, Deng CY, et al. [Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2011; 46(11):806-8
17. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod (Oxford, England)*. 2013; 28(5):1280-8
18. Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril* 2015; 104(1):119-23.e1
19. Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Vigano P, Ferrari S, et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79(2):113-8
20. Hobo R, Nakagawa K, Usui C, Sugiyama R, Ino N, Motoyama H, et al. The Endometriosis Fertility Index Is useful for predicting the ability to conceive without assisted reproductive technology treatment after laparoscopic surgery, regardless of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2017 [Epub ahead of print].
21. Zhang X, Liu D, Huang W, Wang Q, Feng X, Tan J. Prediction of Endometriosis Fertility Index in patients with endometriosis-associated infertility after laparoscopic treatment. *Reprod Biomed Online* 2018 [Epub ahead of print].
22. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cedrin-Durnerin I, Sonigo C, et al. [Endometriosis Fertility Index, or classification of the American Society of Reproductive Medicine for postoperative endometriosis patients with infertility: Which is more relevant?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2015; 43(12):806-9
23. Boujenah J, Cedrin-Durnerin I, Herbemont C, Sifer C, Poncelet C. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211:182-7
24. Maheux-Lacroix S, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Won H, Budden A, Adamson D, et al. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2017; 32(11):2243-9
25. Prefumo F, Rossi AC. Endometriosis, endometrioma, and ART results: Current understanding and recommended practices. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 [Epub ahead of print].
26. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1148-55
27. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120(11):1308-20
28. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(3):261-78
29. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):79-88.
30. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(3):647-55
31. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11(12):11:112.
32. Karaman Y, Uslu H. Complications and their management in endometriosis surgery. *Womens Health (Lond)* 2015; 11(5):685-92

PARTE 3

Paciente con deseo genésico actual

Paciente con deseo genésico actual

Introducción

Ante una paciente que desea gestación de forma inmediata y presenta un diagnóstico de endometriosis se pueden dar diversas situaciones clínicas que se van a analizar de forma separada, teniendo en cuenta dos datos: que la paciente presente o no infertilidad y que presente o no síntomas asociados a la endometriosis. Hay que tener en cuenta que más del 50% de las pacientes con endometriosis presentan una infertilidad asociada. Entre los factores etiológicos de la infertilidad asociada a la endometriosis se han postulado:

1. La distorsión anatómica de la pelvis secundaria a la generación de adherencias que esta patología conlleva.
2. Posibles alteraciones en la calidad ovocitaria asociadas al componente inflamatorio de la enfermedad
3. Posibles alteraciones a nivel endometrial que podrían afectar a la implantación embrionaria.
4. Disminución de la reserva ovárica como consecuencia de varios factores como:
 - a. la presencia de quistes endometriósicos que pueden afectar al parénquima ovárico sano adyacente,
 - b. daño iatrogénico, como consecuencia de la lesión del tejido ovárico sano adyacente durante la cirugía de los endometriomas e incluso la isquemia asociada a la devascularización ovárica que algunas cirugías de la endometriosis pueden ocasionar.

Además, la endometriosis es, en muchos casos, una enfermedad progresiva, lo que nos puede llevar con frecuencia a tomar la decisión de realizar una Técnica de Reproducción Asistida con el objetivo de conseguir una gestación en el menor tiempo posible.

Pregunta clínica 15:

¿La presencia de endometriosis reduce la probabilidad de gestación espontánea? ¿Y, reduce la probabilidad de embarazo con Técnicas de Reproducción Asistida?

Existen diversos estudios observacionales que han evaluado la probabilidad de embarazo espontáneo en pacientes con estadios leves de endometriosis, lo que corresponde a los estadios I y II de la AFS. En el trabajo publicado por Akame en 2004 (1) se observó que la esterilidad asociada a endometriosis se caracteriza por una menor probabilidad de embarazo espontáneo en comparación con la esterilidad de origen desconocido en un periodo de 3 años (36% vs 55% con $p < 0.05$) aunque no hay evidencia de probabilidad de RN a largo plazo.

Con respecto a los resultados de la Fecundación in vitro en pacientes con endometriosis, en el año 2002, Barnhart publicó una revisión sistemática con metaanálisis de 22 trabajos que evaluaban los resultados de la FIV en pacientes con endometriosis comparado con aquellas que sólo tenían factor tubárico. Los autores vieron que la probabilidad de embarazo era significativamente inferior en las pacientes con endometriosis (OR: 0,81; IC 95% 0,72-0,91)(2).

RECOMENDACIÓN

Se debe informar a las pacientes que la endometriosis puede reducir la probabilidad de gestación tanto espontánea como en Fecundación in vitro, aunque no se puede afirmar efecto negativo sobre la probabilidad de nacido vivo.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

Pregunta clínica 16

¿El tratamiento médico destinado al control de la enfermedad o de sus síntomas mejora la fertilidad posterior?

Antes de iniciar una búsqueda de gestación, en estas pacientes debemos preguntarnos si hay algún tratamiento médico que mejore la fertilidad. La endometriosis parece ser una enfermedad estrógeno dependiente, ya que se ha demostrado la regresión

de las lesiones y la mejoría de los síntomas con la privación hormonal y el uso de progestágenos para la decidualización de las lesiones. Esta dependencia hormonal ha hecho que se generalice el uso de fármacos anovulatorios, progestágenos y supresores de la actividad ovárica como los agonistas de la GnRH. En el año 2007, Hughes publica una revisión sistemática con metaanálisis (3) en la que se incluyeron 24 trabajos. La probabilidad de embarazo después del tratamiento de supresión de la ovulación frente a placebo o ningún tratamiento para todas las pacientes asignadas al azar no se incrementó. (OR: 0,79; IC 95%: 0,54-1,14 y 0,80; IC 95% CI 0,51-1,24 respectivamente para parejas subfértiles, independientemente del agente usado: Danazol, AGnRH y ACOs). Los autores concluyen que no hay evidencia de beneficio en el uso de estas sustancias en estas pacientes los meses antes de la búsqueda de gestación.

RECOMENDACIÓN

A las pacientes con endometriosis y deseo inmediato de gestación no se les debe ofrecer tratamiento médico para control de la enfermedad, ya que no mejora la fertilidad y, al suprimir la ovulación, puede conducir a un retraso del embarazo.	FUERTE	⊕⊕⊕○
---	---------------	------

I. PACIENTE SINTOMÁTICA QUE CONSULTA POR INFERTILIDAD

Ante una paciente con diagnóstico de endometriosis que consulta por infertilidad habrá que valorar, por un lado, la coexistencia de otras causas de infertilidad y por otro, la sintomatología de la paciente. El síntoma característico de la endometriosis es el dolor, que puede presentar distintas manifestaciones en función de la localización, la tipología y la extensión de las lesiones. Su intensidad puede ser variable, pero puede llegar a ser invalidante y afectar a la calidad de vida de la paciente, lo que habrá de ser considerado a la hora de valorar el manejo.

Además, hay que tener en cuenta que la prevalencia de infertilidad entre las mujeres con endometriosis es elevada (20%-50%). Tanto el tratamiento médico como el tratamiento quirúrgico de la endometriosis han demostrado ser efectivos en el control del dolor. Sin embargo, como ya se ha argumentado, el tratamiento médico de la endometriosis no ha demostrado efecto beneficioso alguno en relación a la fertilidad posterior y, al ser anovulatorio, retrasa las posibilidades de concepción espontánea. Luego, en el caso de la paciente sintomática con infertilidad, se debe valorar si realizar tratamiento quirúrgico previo para la mejoría de la sintomatología dolorosa y al mismo tiempo aumentar las posibilidades de embarazo posterior, bien de forma espontánea o mediante Técnicas de Reproducción Asistida para acortar el tiempo al embarazo.

Se van a analizar por separado el diagnóstico de endometriosis peritoneal, endometriosis ovárica y endometriosis infiltrativa profunda teniendo en cuenta que esta subdivisión es, a menudo, meramente conceptual ya que es muy frecuente que estas localizaciones coexistan en una misma paciente.

I.a. Endometriosis peritoneal

El problema al que nos enfrentamos con la endometriosis peritoneal es que la confirmación diagnóstica procede de la visualización directa de las lesiones, generalmente a través de una laparoscopia, ya que las lesiones en esta localización en la actualidad no se pueden diagnosticar mediante técnicas de imagen, y sólo pueden sospecharse por la sintomatología de dolor de la paciente.

Hoy día no es práctica habitual la realización de una laparoscopia como parte del estudio de infertilidad(4), ya que se trata de una técnica invasiva, que requiere de anestesia general y de cirujanos entrenados. Además, en una paciente infértil a menudo concurren otros factores de infertilidad como el factor masculino o la edad que hacen que se plantee una Fecundación in vitro de entrada.

Pregunta clínica 17

¿En pacientes con Endometriosis Peritoneal la escisión de las lesiones mejora la probabilidad de embarazo espontáneo? ¿Y, mejora las tasas de éxito tras Fecundación in vitro?

Evidencia

En 2014, Duffy et al (5) publican un metaanálisis de 3 estudios prospectivos aleatorizados y controlados en los que se compara la probabilidad de gestación espontánea después de la ablación quirúrgica de las lesiones frente a la actitud expectante, siempre en el contexto de pacientes a las que se les realiza laparoscopia diagnóstica. A pesar de que la OR de la variable combinada embarazo clínico y nacido vivo es de 1,94 (IC 95%: 1,20-3,16), ésta depende fundamentalmente del peso del estudio de Marcoux de 1997, el cual mantiene un seguimiento sólo hasta las 20 semanas, por lo que el resultado nacido vivo solamente se sustenta en los resultados de un estudio (Gad 2012), que no observa efecto.

Además, cuando se analiza la probabilidad de embarazo espontáneo, incorporando a los ensayos clínicos del metaanálisis de Duffy 2014(5) el ensayo clínico de Parazzini de 1999(6), del Grupo Italiano para el estudio de la Endometriosis, se ve que ésta no aumenta en las pacientes con escisión de las lesiones frente a las de manejo expectante (OR de embarazo clínico de 1,42 (IC 95% de 0,98 a 2,40). Este estudio fue descartado del metaanálisis de Duffy ya que quedaba a discreción del cirujano la indicación de tratamiento con aGnRH tras la laparoscopia. Sin embargo, el porcentaje de pacientes tratadas y no tratadas con aGnRH fue similar en los grupos con y sin destrucción de las lesiones de endometriosis peritoneal.

El problema para obtener el supuesto beneficio de este procedimiento es que se requiere la realización de una laparoscopia para el diagnóstico y, caso de haberlas, el tratamiento de las lesiones. Aunque en el caso de la endometriosis peritoneal la técnica quirúrgica no conlleva un riesgo quirúrgico importante, la laparoscopia diagnóstica ha dejado de ser una práctica habitual en el manejo diagnóstico de las pacientes infértiles (7). Entre otras cosas, realizarla implica la necesidad de disponer de laparoscopistas entrenados tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Además, sería necesario realizar 12 laparoscopias para conseguir un embarazo más (8).

Existe un trabajo retrospectivo publicado por Opoien en 2011(9) en el que se incluyen 611 pacientes a lo largo de 10 años y se evalúa la probabilidad de embarazo y nacido vivo tras FIV en pacientes a las que se les ha realizado escisión o ablación de las lesiones peritoneales frente a las que se ha mantenido una conducta expectante. La frecuencia de gestación tras fecundación in vitro fue superior tras realizar una ablación quirúrgica de las lesiones. (OR: 2,7 IC 95% 1,95 a 3,92) y también la de nacido vivo (OR:2,24; IC 95%: 1,53-3,28). Sin embargo, el hecho de que se trate de un estudio observacional retrospectivo con el posible sesgo que implica un periodo de reclutamiento de 10 años no permiten concluir recomendaciones al respecto.

RECOMENDACIÓN

No se debería realizar una laparoscopia de forma sistemática para búsqueda y escisión de lesiones peritoneales, ya que no se incrementa de forma significativa la probabilidad de gestación espontánea.	DÉBIL	⊕⊕⊕○
---	--------------	------

I.b. Endometriosis ovárica

La endometriosis ovárica se caracteriza por la presencia de quistes que contienen tejido endometrial ectópico y se denominan comúnmente endometriomas. Los endometriomas se pueden encontrar hasta en el 40% de las pacientes con diagnóstico de endometriosis (10). Los endometriomas en general están presentes en pacientes que padecen una endometriosis de moderada a severa (grados III y IV de la ASRM). Su influencia sobre la fertilidad en general y sobre los resultados de la FIV no ha sido aclarada. Hay trabajos que encuentran una influencia negativa de los endometriomas en la respuesta a la estimulación y en la calidad ovocitaria (11, 12). En el metaanálisis de Hamdan de 2015(13), la frecuencia de cancelación del ciclo se incrementó en presencia de endometriomas (OR: 2,83; IC 95%: 1,32-6,06) y el número medio de ovocitos recuperado resultó inferior (DME: -0,23; IC 95%: -0,37 a -0,1) en comparación con las pacientes sin endometrioma.

La cirugía de los endometriomas ha constituido práctica habitual tras su diagnóstico. Los endometriomas se pueden intervenir por varios métodos: decapsulación, escisión, ablación o drenaje. Algunos de estos métodos son más lesivos que otros para el tejido ovárico circundante, pero, en cualquier caso, el daño es inevitable (14). Además, están los riesgos asociados a la propia laparoscopia. Ante una paciente infértil con diagnóstico de endometrioma hay que valorar si la cirugía supone algún beneficio sobre las tasas de embarazo tanto de forma espontánea como tras Técnicas de Reproducción Asistida, que en este caso sería Fecundación in vitro, ya que suele tratarse de un estadio avanzado de endometriosis, o si, por el contrario, puede suponer algún perjuicio para la fertilidad posterior.

Pregunta clínica 18

¿La cirugía del endometrioma mejora la probabilidad de embarazo tras Fecundación in vitro en las pacientes infértiles sintomáticas?

Evidencia

Se han considerado dos metaanálisis publicados recientemente que evalúan los efectos de la cirugía de los endometriomas sobre la probabilidad de embarazo en Fecundación in vitro, uno publicado por Laursen en 2017 (15) y el otro por Nickkho-Amiry en 2018 (16). Combinando los datos de ambos, se concluye que la probabilidad de nacido vivo tras FIV no se incrementa en el caso de cirugía previa del endometrioma (OR=0,87; IC 95%: 0,64-1,18), La OR global de este metaanálisis se ha estimado a partir de seis estudios primarios (Bongioanni, 2011 (17); Dong, 2014(18); Lee, 2014 (19); Tinkanen, 2000 (20); Pabuccu, 2007 (21); Kuroda, 2012(12)). La probabilidad de embarazo clínico tras FIV tampoco se vería incrementada mediante la cirugía frente a la conducta expectante (OR: 1,08; IC 95%: 0,8-1,45); esta conclusión se fundamenta en la valoración conjunta de los estudios de Demiroglu, 2006 (22); Wong, 2004 (23), Pabuccu, 2004 (24), Pabuccu, 2007 (21), García-Velasco, 2004 (25), Dong, 2014 (18) y Lee, 2014 (19).

Por otra parte, la cirugía de los endometriomas entraña riesgo de disminución de la reserva ovárica. En un metaanálisis publicado por Raffi et al. en 2012 (26) se mide el impacto de la cirugía del endometrioma sobre la hormona Antimülleriana (AMH), comparando sus niveles antes y después de la cirugía. Se observó un descenso significativo y relevante en los niveles séricos de AMH (Diferencia de medias: -1,13 ng/mL; IC 95%: -0,037 a -1,88). Sin embargo, estas diferencias no se han confirmado respecto al recuento de folículos antrales (RFA según los datos de dos metaanálisis que resumen estudios comparativos de RFA antes y después de la cirugía, (Muzii 2014(27) y Laursen 2017(15)); ninguno ha constatado diferencias en la media del RFA previo y posterior a la cirugía (Rango de efectos de: 0,10 a -2,09 folículos).

A pesar de ello, parece razonable no intervenir los endometriomas ováricos antes de la FIV salvo circunstancias excepcionales, que serían: crecimiento rápido, sospecha de malignidad ecográfica, sintomatología dolorosa incoercible, dificultad en el momento de la punción ovárica o riesgo de rotura durante el embarazo. Estas circunstancias excepcionales podrían ser consideradas antes del primer tratamiento de FIV o tras el fracaso de intentos previos. En estos casos, sería conveniente hacer una evaluación previa de la reserva ovárica de la paciente.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar cirugía del endometrioma antes de la Fecundación in vitro, ya que no mejora los resultados y existe el riesgo de disminución de la reserva ovárica. En circunstancias excepcionales se podría plantear cirugía del endometrioma.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

I.c. Endometriosis Infiltrativa Profunda

La Endometriosis Infiltrativa Profunda (DIE) es una forma avanzada en la que los implantes invaden el peritoneo más allá de 5 mm de profundidad (28), afectando a estructuras y órganos pélvicos, mayoritariamente en el compartimento pélvico posterior (ligamentos uterosacros, torus uterino, septo recto vaginal y pared colorrectal), y con menor frecuencia en el compartimento anterior (plica vesico-uterina y vejiga). Se estima que más del 20% de las pacientes con endometriosis presentan esta forma de la enfermedad (29). También es frecuente que la DIE coexista con endometriomas y con focos de adenomiosis (30). De hecho, la endometriosis es multifocal en un 61% de los casos, de manera que la existencia de múltiples localizaciones imposibilita determinar exactamente cuál y cómo afecta a la fertilidad.

La DIE puede producir dolor pélvico crónico (31) e infertilidad, y se admite la relación entre el nivel de dolor y la localización y profundidad de invasión. En cuanto a las formas clínicas de dolor, son frecuentes la dismenorrea, la dispareunia, la disquécia y el dolor pélvico crónico, acompañados con frecuencia variable por rectorragia, disuria o hematuria.

La asociación causal entre la DIE y la infertilidad parece multifactorial (32), lo que hace complejo el manejo clínico de estas pacientes. Dado que la DIE es una forma endometriosis avanzada (grados III-IV de la ASRMr), en una paciente con infertilidad se debe plantear la Fecundación in vitro (FIV) como la Técnica de Reproducción Asistida de elección por su facilidad y buenos resultados. El posible beneficio de la cirugía previa a la FIV para mejorar la probabilidad de gestación o nacido vivo no ha sido suficientemente aclarado. Sin embargo, al ser mujeres sintomáticas, podría ser necesario realizar una cirugía en algún momento para mejorar su sintomatología. Y, por último, hay que tener en cuenta que la cirugía de la endometriosis profunda es compleja y no está exenta de riesgos, requiere de unidades especializadas con equipos multidisciplinares y cirujanos expertos, lo cual puede ser un factor limitante.

Pregunta clínica 19

¿En pacientes con Endometriosis Infiltrativa Profunda e Infertilidad, la cirugía previa a la Fecundación in vitro mejora las tasas de éxito?

Evidencia

En el estudio prospectivo publicado por Bianchi en 2009 (33) se analizaron los resultados gestacionales obtenidos en 179 pacientes infértiles con DIE que eligieron entre cirugía completa laparoscópica y FIV posterior o FIV de entrada. El grupo intervenido presentó una OR de embarazo de 2.45 frente al grupo no intervenido (IC: 1.34-4.51)

En el trabajo de Capelle de 2015 (34), se estudian retrospectivamente los resultados de 177 pacientes a las que se realizó FIV, bien tras cirugía completa, incompleta o FIV sin cirugía. No se hallaron diferencias en la frecuencia de embarazo y de parto entre los tres grupos, (frecuencia de gestación: 46% en pacientes mujeres sin cirugía, 49% las mujeres con cirugía completa, y 41,3% las mujeres con cirugía incompleta; p > 0,05).

El tercer trabajo de interés, de carácter observacional retrospectivo, fue publicado por Mounsambote en 2017 y realizado en 77 pacientes con endometriosis profunda sin afectación digestiva, que fueron tratadas mediante FIV directa o cirugía seguida de FIV (35). No se observaron diferencias en frecuencia de gestación clínica ni de abortos al comparar las dos conductas.

La estimación del efecto conjunto de los tres trabajos referidos no pone de manifiesto un efecto beneficioso de la cirugía de la DIE previa a la FIV en comparación con el tratamiento con FIV no precedido de cirugía (OR: 1,21; IC 95%: 0,84-1,76).

Un factor adicional en el caso de las pacientes con DIE tratadas con FIV es la seguridad de la punción folicular para la aspiración de ovocitos, cuyas complicaciones podrían ser más frecuentes en pacientes con DIE no intervenida que presentan alteración adherencial de los espacios pélvicos. En el trabajo de Capelle publicado en 2015 (34) se observa una reducción significativa (p=0,006) en la tasa de complicaciones asociadas a la punción en las pacientes operadas en comparación con las no intervenidas

RECOMENDACIÓN

No se debería indicar la cirugía de la endometriosis infiltrativa profunda con el objetivo de mejorar las tasas de fertilidad. Sin embargo, en los casos de dolor incoercible, afectación orgánica o, en casos de grave alteración anatómica con riesgo de complicación durante la punción, se podría valorar la cirugía previa a FIV.	DÉBIL	⊕○○○
--	--------------	------

II. PACIENTE SINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO ACTUAL Y FERTILIDAD NO PROBADA

En esta situación clínica la paciente se presenta con un diagnóstico de endometriosis sintomática y deseo de gestación inmediato, aunque ha tratado de lograr embarazo durante el tiempo suficiente como para considerar que presenta infertilidad. En estas pacientes, el dolor es el síntoma dominante de la endometriosis, y es su intensidad la que determinará la conducta en la mayor parte de los casos.

En la paciente con dolor y diagnóstico de endometriosis que desea gestación pero en la que aún no concurre un diagnóstico de infertilidad la principal disyuntiva terapéutica se plantea entre dos opciones: el tratamiento previo de la endometriosis, generalmente quirúrgico, destinado a mejorar la sintomatología dolorosa y aumentar las posibilidades de embarazo posterior bien de forma espontánea o mediante Técnicas de Reproducción Asistida frente al recurso directo a las Técnicas de Reproducción Asistida de entrada para acortar el tiempo al embarazo.

Nuevamente se va a analizar por separado el diagnóstico de endometriosis peritoneal, endometriosis ovárica y endometriosis infiltrativa profunda.

II.a. Endometriosis peritoneal

Al igual que en el apartado anterior de la paciente sintomática infértil, la manera de diagnosticar una endometriosis peritoneal es la realización de una laparoscopia diagnóstica, visualizar la lesiones y realizar confirmación histológica.

Pregunta clínica 20

¿En pacientes con endometriosis peritoneal e Infertilidad la cirugía previa a la Fecundación in vitro mejora las tasas de éxito?

Evidencia

Disponemos de la misma evidencia que en el apartado anterior. En el metaanálisis de Duffy de 2014 (5), el efecto de la ablación de las lesiones de endometriosis peritoneal sobre la variable combinada nacido vivo/gestación evolutiva parecía beneficioso (OR: 1,94; IC 95%: 1,20-3,16). Sin embargo, el efecto específico sobre nacido vivo, como ya se ha mencionado, solamente se sustenta en los resultados de un estudio realizado sobre una cohorte pequeño tamaño (Gad 2012), y que no ha hallado efecto. Además, la frecuencia de embarazo clínico espontáneo estimada si se incorpora el estudio de Parazzini, 1999(6) no es significativamente superior tras la ablación quirúrgica de las lesiones (OR= 1,42; IC 95%: 0,98-2,40).

Por tanto, en el caso de una paciente con sintomatología dolorosa que no ha intentado gestación, en ausencia de otros factores de infertilidad tales como edad avanzada, factor masculino o tubárico, se podría plantear la conveniencia de realizar una laparoscopia para mejorar la sintomatología y aumentar la probabilidad de gestación espontánea. La limitación de este enfoque, como ya hemos apuntado, es que la realización de una laparoscopia diagnóstica y eventualmente quirúrgica ha dejado de ser una práctica habitual en el manejo diagnóstico de las pacientes infértiles, aunque en el caso de la endometriosis peritoneal la técnica quirúrgica no conlleve un riesgo importante. Además, la presencia de lesiones endometriósicas peritoneales no implica necesariamente infertilidad, por lo que el número necesario de laparoscopias para obtener un embarazo adicional se ha estimado en 12 (8).

Por último, un estudio retrospectivo publicado por Opoien en 2011 (9) sobre una cohorte de 611 pacientes tratadas a lo largo de 10 años, concluye que la frecuencia de gestación obtenida por medio de FIV se incrementaba notablemente si se

realizaba ablación quirúrgica de las lesiones en comparación con el manejo expectante (OR: 2,7; IC 95%: 1,95 -3,92), así como la frecuencia de nacido vivo (OR=2,24; IC 95%: 1,53-3,28). Sin embargo, el carácter observacional de este estudio, y su dilatado periodo de acumulación de observaciones, no permiten extraer recomendaciones al respecto hasta que no se disponga de estudios con diseños más apropiados.

RECOMENDACIÓN

No se debería realizar una laparoscopia de forma sistemática para búsqueda y escisión de lesiones peritoneales, ya que no se incrementa de forma significativa la probabilidad de gestación.	DÉBIL	⊕⊕⊕○
--	--------------	------

II.b. Endometriosis ovárica

Ante una paciente con deseo gestacional, con diagnóstico de endometrioma y sintomática es necesario analizar si la cirugía supone algún beneficio sobre las tasas de embarazo tanto de forma espontánea como tras Técnicas de Reproducción Asistida, o si, por el contrario, puede suponer algún perjuicio para la fertilidad posterior. Para responder esta pregunta no hay que dejar de considerar el posible beneficio de la cirugía en la mejoría de la sintomatología dolorosa, así como la efectividad potencial de la FIV, que será el tratamiento de reproducción asistida en la mayoría de estas pacientes, ya que suelen estar afectadas por endometriosis en estadios avanzados.

Pregunta clínica 21

¿En pacientes con endometrioma sintomático y deseo genésico inmediato, la cirugía del endometrioma mejora la probabilidad de embarazo espontáneo?

Se ha sugerido que las pacientes con endometriosis quística, sintomática o no, tienen una probabilidad de gestación espontánea inferior a las pacientes libres de enfermedad. Ante una paciente con deseo gestacional y diagnóstico de endometriosis quística sintomática cabe la pregunta sobre si la cirugía podría incrementar la fertilidad natural.

Jones publica en el año 2002 una revisión basada en 10 estudios primarios, 9 estudios observacionales y un ensayo clínico, en la que encuentra una frecuencia acumulada de embarazo tras cirugía que varía entre el 23,5 y el 66,7%, con una mediana de seguimiento de 12 a 36 meses. Esta frecuencia acumulada resultó inferior a la de población sana, pero discretamente superior a la de la población no operada (36). Las características de los estudios primarios considerados en la revisión no permiten identificar de forma concluyente qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse de esta intervención ni en qué medida. Además, ninguno de ellos valora el riesgo de disminución de la reserva ovárica, ni la edad de las pacientes.

RECOMENDACIÓN

No se debería realizar cirugía del endometrioma con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo espontáneo.	DÉBIL	⊕○○○
--	--------------	------

Pregunta clínica 22

¿En pacientes con endometrioma sintomático y deseo genésico inmediato, la cirugía del endometrioma mejora la probabilidad de embarazo tras Fecundación in vitro?

Evidencia

Las evidencias disponibles en relación con esta pregunta proceden de los dos metaanálisis analizados en el apartado anterior (Laurson, 2017 y Nickkho-Amiry, 2018) (15) (16) acerca del efecto de la cirugía de los endometriomas sobre el rendimiento de la FIV. Estos estudios concluyeron ausencia de efecto de esta intervención sobre nacido vivo (OR: 0,87; IC 95%: 0,64-1,18) y sobre embarazo clínico (OR: 1,08; IC 95% de 0,8-1,45).

Además, en el metaanálisis publicado por Raffi en 2012(26) se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles de AMH tras la cirugía, (diferencia de medias de -1,13 ng/ml (-0,037 a -1,88)).

En la decisión de intervenir o no a la paciente con endometriomas antes de tratarla con FIV habrá que valorar además la sintomatología asociada y otras variables, como el crecimiento rápido, la sospecha de malignidad o el riesgo de complicaciones durante una eventual punción folicular o durante el embarazo. Si se considera necesaria la cirugía por alguna de estas circunstancias, sería conveniente hacer una evaluación previa de la reserva ovárica de la paciente.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar cirugía del endometrioma antes de la Fecundación in vitro, ya que no mejora los resultados y existe el riesgo de disminución de la reserva ovárica.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

II.c. Endometriosis infiltrativa profunda

Se conoce la asociación entre la endometriosis profunda, la sintomatología dolorosa y la infertilidad (31). En estas pacientes hay que tener presente, por un lado, que la sintomatología asociada puede ser *per se* una indicación de tratamiento. Por otro, habrá que considerar que, aunque la asociación causal entre esta forma de endometriosis y la infertilidad es multifactorial y a menudo compleja, estas pacientes suelen presentar perfiles de afectación similares a las formas moderadas-severas (grados III-IV de la ASRM), con afectación pélvica suficiente como para optar por la FIV como técnica de reproducción asistida de primera elección.

Pregunta clínica 23

¿En pacientes con Endometriosis Infiltrativa Profunda sintomática y deseo genésico inmediato la cirugía previa a la Fecundación in vitro mejora las tasas de éxito?

Evidencia

En la revisión se han incluido los tres estudios observacionales del apartado anterior: uno prospectivo (Bianchi, 2009 (33) y dos retrospectivos: Capelle, 2015 (34) y Mounsambote, 2017 (35), que comparan los resultados de la FIV tras cirugía de la endometriosis profunda frente a conducta expectante. Cuando se combinan los tres trabajos, la probabilidad de embarazo tras FIV precedida de cirugía no mejora con respecto a la conducta expectante (OR: 1,21; IC 95%: 0,84-1,76).

La frecuencia acumulada de gestación tras la cirugía de la endometriosis profunda ha sido objeto de varios estudios. En 2017, Darai (37) publica una revisión de 17 estudios observacionales en el que se vio que del total de pacientes intervenidas que no habían intentado gestación previamente (n=244), el 31,1% gestó de forma espontánea a lo largo de los 12 meses siguientes a la cirugía. Sin embargo, conviene subrayar de nuevo que la cirugía completa de la endometriosis profunda es técnicamente compleja, no está exenta de complicaciones y requiere de unidades multidisciplinarias y cirujanos laparoscopistas expertos, lo que limita su aplicabilidad.

En resumen, una cirugía con alto porcentaje de complicaciones que va a alargar el tiempo al embarazo y que no se asocia a una mejora significativa de la fertilidad sólo estaría justificada en casos de dolor incoercible y resistente a analgésicos o en el caso de distorsión anatómica en la que se prevea una punción difícil. En alguna serie, (Capelle, 2015) (34) se ha observado mayor incidencia de complicaciones durante la punción ovárica en aquellas pacientes no intervenidas o con cirugía incompleta.

RECOMENDACIÓN

No se debería realizar cirugía escisional de la endometriosis infiltrativa profunda en pacientes con deseo genésico inmediato ya que no ha demostrado mejorar la fertilidad ni de manera espontánea ni tras Fecundación in vitro y se trata de una cirugía de alta complejidad que no está exenta de complicaciones. No obstante, en caso de distorsión anatómica importante, o de dolor incoercible y resistente a analgésicos, se podría plantear la posibilidad de realizar una cirugía previa.	DÉBIL	⊕○○○
--	--------------	------

III. PACIENTE ASINTOMÁTICA QUE CONSULTA POR INFERTILIDAD

Esta situación clínica está representada generalmente por una paciente que consulta por infertilidad y no aqueja dolor pélvico, en la que se establece el diagnóstico de sospecha de endometriosis por medio de técnicas de imagen. Más raramente, la endometriosis puede constituir un hallazgo casual en el contexto de una cirugía abdominopélvica por otra causa. Lo habitual, por tanto, es que se trate de un endometrioma ovárico diagnosticado por ecografía, generalmente como hallazgo accidental o en el curso de un estudio diagnóstico por infertilidad. Para determinar si la fertilidad de las pacientes con endometriosis se ve afectada, resulta de interés el estudio de cohortes retrospectivo publicado con Akande 2004 (1), con seguimiento a tres años para estimar al frecuencia acumulada de embarazo en estas pacientes. En el mismo, se observó que las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis presentaban menor probabilidad de embarazo que las afectadas por infertilidad de origen desconocido (36% vs 55%; p<0.05).

Pregunta clínica 24

¿Cuál debería ser la conducta ante una paciente con endometriosis quística asintomática que consulta por infertilidad?

Para la elección de la conducta diagnóstica y terapéutica ante una paciente infértil y con endometriosis quística asintomática hay que valorar en primer lugar si coexiste algún otro factor de infertilidad como la edad reproductiva avanzada o el factor masculino, o si por el contrario la endometriosis ovárica es la única causa identificable. Se podría plantear también la posibilidad de evaluar la permeabilidad de las trompas, pero hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, la presencia de un endometrioma implica estadios avanzados de la enfermedad (grados III-IV de la ASRM) (38) en los que la afectación tubárica adherencial es frecuente.

Existe bastante consenso acerca de que la FIV es la técnica de reproducción asistida de elección en las pacientes con endometriosis, dada su efectividad (39), aunque se debe individualizar en función de la presencia o no de los factores previamente comentados, especialmente de la edad y la reserva ovárica. Por otra parte, hemos visto que existe evidencia en contra de intervenir los endometriomas antes del ciclo de FIV, ya que la cirugía no mejora las tasas de éxito del tratamiento, y puede reducir la reserva funcional ovárica. Además, en las pacientes asintomáticas no se podría invocar el beneficio potencial de la cirugía sobre el dolor.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar tratamiento quirúrgico de los endometriomas antes de la Fecundación in vitro en pacientes asintomáticas en las que la única indicación sería un hipotético aumento de las tasas de embarazo, ya que no mejora de los resultados y supone un riesgo de disminución de la reserva ovárica.	FUERTE	⊕○○○
--	---------------	------

Como en otros supuestos, se podría considerar la indicación de cirugía si se observa un crecimiento rápido del endometrioma, existe sospecha de malignidad o para mejorar la accesibilidad al ovario y la recuperación ovocitaria antes de la punción folicular.

IV. PACIENTE ASINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO A CORTO PLAZO Y FERTILIDAD NO PROBADA

Nuevamente, en este caso, lo más probable es que el diagnóstico de endometriosis se trate de un hallazgo accidental en el transcurso de una técnica de imagen, o más raramente en el contexto de una cirugía abdominopélvica por otra causa. Lo más habitual, por tanto, es que se trate de un endometrioma ovárico, ya que éste es perfectamente visible por ecografía. La paciente no ha intentado gestación, pero desea hacerlo en el futuro inmediato.

Aunque la presencia de endometriomas se asocia a infertilidad en más del 50% (14), pueden observarse en pacientes perfectamente fértiles. Por tanto, ante la paciente con endometriomas asintomáticos que va a tratar de lograr gestación espontánea en el corto plazo, cabe preguntarse si esta opción es adecuada y durante cuánto tiempo debe mantenerse, y si se debe realizar un estudio básico de infertilidad antes o no. Además, hay que valorar si el tratamiento quirúrgico sería de alguna utilidad en estas pacientes sin dolor, para mejorar la probabilidad de gestación espontánea.

Pregunta clínica 25

¿En la Paciente con endometriosis asintomática, deseo reproductivo a corto plazo y fertilidad no probada se debe intentar un embarazo espontáneo con o sin estudio previo de infertilidad? ¿Durante cuánto tiempo?

Si la edad no es un factor limitante, y en ausencia de otras causas de infertilidad (factor masculino o tubárico), la gestación espontánea sería posible. Obviamente, para conocer la normalidad seminal y tubárica sería conveniente realizar al menos una prueba de permeabilidad tubárica y un seminograma.

No obstante, en mujeres con un hallazgo accidental de endometriosis asintomática hay una reducción de la fecundabilidad natural cercana al 30%, así como un aumento del tiempo necesario para lograr gestación (40), independientemente de la severidad de la enfermedad, aunque sin alcanzar significación estadística. Estos datos proceden de un estudio prospectivo realizado en 473 pacientes, que estimó una OR ajustada de fecundabilidad ajustada de 0,71 (IC 95%: 0,46-1,10).

RECOMENDACIÓN

Se puede plantear realizar el estudio previo o no antes de intentar gestación de manera natural, ya que, salvo en situaciones como la azoospermia, factor masculino muy severo o la obstrucción tubárica bilateral, existe posibilidad de embarazo espontáneo.	Opinión de expertos
En función de la edad de la paciente, su reserva ovárica y la presencia de factor masculino, así como de los deseos de la paciente, se podría establecer como plazo de espera de 6 meses a un año.	Opinión de expertos

Pregunta clínica 26

¿La Paciente con endometriosis asintomática, deseo reproductivo a corto plazo y fertilidad no probada se podría beneficiar de tratamiento quirúrgico antes de intentar un embarazo espontáneo, y de alguna técnica de reproducción asistida?

Evidencia

Ya se ha referido en los apartados anteriores que existen pruebas, derivadas de dos metaanálisis (Laursen, 2017 (15) y Nickkho-Amiry, 2018 (16), de que la cirugía no mejora los resultados de la fecundación in vitro, y, además, determina riesgo de disminución de la reserva ovárica (Raffi, 2012 (26)). En consecuencia, es bastante probable que tampoco mejore la fertilidad espontánea.

No obstante, existen situaciones en las que se debe recomendar una técnica de reproducción asistida en pacientes que desea embarazo pero que no han intentado gestación y presentan un hallazgo de endometriosis asintomática. Teniendo en cuenta que la endometriosis puede afectar a la fertilidad natural habrá que informar adecuadamente a estas pacientes acerca del mayor tiempo hasta consecución de la gestación y de la posible conveniencia de un estudio básico de esterilidad para descartar otros factores.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar cirugía de los endometriomas ováricos ya que no mejoran la probabilidad de gestación y aumentan el riesgo de disminución de la reserva ovárica.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

Bibliografía:

- Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl 2004;19(1):96-103.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002;77(6):1148-55.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2
- Hassa H, Aydin Y. The role of laparoscopy in the management of infertility. J Obstet Gynaecol 2014;34(1):1-7.
- Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD011031.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod Oxf Engl 1999;14(5):1332-4.
- Boujenah J, Montforte M, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. [Laparoscopy in ART?]. Gynecol Obstet Fertil 2015;43(9):604-11.
- Daniilidis A, Pados G. Comments on the ESHRE recommendations for the treatment of minimal endometriosis in infertile women. Reprod Biomed Online 2018;36(1):84-7.
- Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. Reprod Biomed Online 2011;23(3):389-95.
- Alborzi S, Hosseini-Nohadani A, Poordast T, Shomali Z. Surgical outcomes of laparoscopic endometriosis surgery: a 6-year experience. Curr Med Res Opin 2017;1-16.
- Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. Reprod Biomed Online 2006;13(3):349-60.

12. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A, Fukumura Y, Kitade M, Kikuchi I, et al. Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(9):1187-93.
13. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):79-88.
14. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):633-43.
15. Brink Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):727-35.
16. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-017-4640-1>
17. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Delle Piane LD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:81.
18. Dong X, Wang R, Zheng Y, Xiong T, Liao X, Huang B, et al. Surgical treatment for endometrioma does not increase clinical pregnancy rate or live birth/ongoing pregnancy rate after fresh IVF/ICSI treatment. *Am J Transl Res* 2014;6(2):163-8.
19. Lee K-H, Kim C-H, Lee Y-J, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Surgical resection or aspiration with ethanol sclerotherapy of endometrioma before in vitro fertilization in infertile women with endometrioma. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57(4):297-303.
20. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(2):119-22.
21. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007;88(4):832-9.
22. Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12(5):639-43.
23. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):597-606; discussion 606-607.
24. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;82(3):705-11.
25. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81(5):1194-7.
26. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3146-54.
27. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29(10):2190-8.
28. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55(4):759-65.
29. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29(3):400-12.
30. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):704-13.
31. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila I de. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod* 2017;21(2):120-5.
32. Cohen J, Ballester M, Selleret L, Mathieu D'Argent E, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, et al. Finding the balance between surgery and medically-assisted reproduction in women with deep infiltrating endometriosis. *Minerva Ginecol* 2016;68(6):642-52.
33. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(2):174-80.
34. Capelle A, Lepage J, Langlois C, Lefebvre C, Dewailly D, Collinet P, et al. Surgery for deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization: no benefit for fertility?. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(2):109-16.
35. Mounsambote L, Cohen J, Bendifallah S, d'Argent EM, Selleret L, Chabbert-Buffet N, et al. Deep infiltrative endometriosis without digestive involvement, what is the impact of surgery on in vitro fertilization outcomes? A retrospective study. *Gynecol Obstet Fertil Senol*;45(1):15-21.
36. Jones KD, Sutton C. Fertility after laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Fertil Camb Engl* 2002;5(3):117-22.
37. Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;209:86-94.
38. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(4):213-20.
39. National Summary Report [Internet]. [citado 29 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0
40. Buck Louis GM, Backonja U, Schliep KC, Sun L, Peterson CM, Chen Z. Women's Reproductive History Before the Diagnosis of Incident Endometriosis. *J Womens Health* 2002. 2016;25(10):1021-9.

PARTE 4

Paciente con deseo genésico futuro

Paciente con deseo genésico futuro

I. PACIENTE SINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO FUTURO

En el caso de una paciente que presenta una endometriosis sintomática y que no ha cumplido sus deseos genésicos los objetivos del tratamiento de la endometriosis deben ser:

1. Control de la enfermedad, es decir, que la paciente se encuentre asintomática y frenar la progresión de la endometriosis.
2. Preservar la fertilidad futura.

El tratamiento de primera línea va a ser el tratamiento médico. Sólo se ofrecerá tratamiento quirúrgico de entrada en circunstancias muy concretas o cuando fracase el tratamiento médico.

I.a. TRATAMIENTO MÉDICO

Pregunta clínica 27:

¿Cuál es el tratamiento médico de elección para el control de los síntomas y para evitar la progresión de la enfermedad en la paciente con endometriosis peritoneal, ovárica y/o profunda no intervenidas previamente, o con enfermedad residual tras la cirugía?

Se han propuesto una amplia variedad de tratamientos médicos para mejorar los síntomas de la endometriosis, prevenir su progresión o su recidiva postquirúrgica. El tratamiento médico de la endometriosis se basa en la supresión hormonal, para la que se han utilizado diversos preparados diferentes como danazol o gestrinona, cuya aplicación se ha ido restringiendo debido a sus efectos secundarios, los anticonceptivos hormonales estroprogestágenicos, los progestágenos o los análogos agonistas de la GnRH. Recientemente se ha evaluado la utilidad de fármacos como un antagonista de la GnRH por vía oral, los inhibidores de la aromatasa o los moduladores selectivos de los receptores progestagénicos.

En la mayoría de los trabajos, la mejoría de la sintomatología dolorosa se ha evaluado mediante Escala Visual Analógica (1) y el incremento de la calidad de la paciente mediante el cuestionario SF-36 (2).

I.a.1. Anticonceptivos Combinados Hormonales (ACH) orales y no orales.

El uso de anticonceptivos combinados hormonales (ACH) para aliviar o eliminar los síntomas de la endometriosis y evitar la progresión de la enfermedad ha sido ampliamente estudiado. También se ha comparado su eficacia en función de la vía de administración (oral, transdérmica o vaginal) y de la pauta (continua o cíclica).

En el caso de pacientes que no han sido previamente operadas, Harada y cols. (2008)(3) realizan un ECA doble ciego, con placebo en 100 pacientes con diagnóstico ecográfico (en algunos casos diagnóstico quirúrgico) de endometriosis, que fueron aleatorizadas a recibir ACHs (EE + noretisterona) o placebo. Las participantes podían usar su medicación analgésica habitual durante el estudio. Tras el 4º ciclo el dolor es medido por medio de una escala oral de 0-3 puntos y por EVA y el uso de analgésicos por parte de las pacientes. Las puntuaciones de dolor fueron significativamente más bajas en el grupo de ACH, así como la frecuencia de detección de endometriomas de más de 3 cm medidos por ecografía tras los 4 meses de uso.

Con respecto al tratamiento de los endometriomas en pacientes no intervenidas previamente, Taniguchi y cols publican en el año 2015(4) un trabajo prospectivo en 49 mujeres con endometrioma unilateral y dismenorrea moderada/intensa en tratamiento con drospirenona y etinilestradiol (DRSP/EE; 3mg/20µg) en régimen 24/4. Los autores encuentran una reducción significativa del diámetro del endometrioma a los 3 y 6 meses respecto del tamaño inicial, y una reducción significativa de la dismenorrea valorada con EVA desde el primer mes y a los 3 y 6 meses.

Los ACH también han demostrado ser efectivos en pacientes previamente intervenidas, con el objetivo de la prevención de las recurrencias y del control sintomático de la endometriosis. En un metaanálisis publicado en el año 2013 (Wu et al) (5) se agregaron 15 estudios aleatorizados controlados que incluyeron un total de 1850 pacientes en las que comparaba el tratamiento postoperatorio de la endometriosis con ACH frente a otros tratamientos o frente a placebo (5). La frecuencia de remisión de la enfermedad fue significativamente superior en el grupo que recibió ACH tras la cirugía (OR: 2,55; IC 95%: 1,68-3,86; p < 0,00001) y la de recurrencia fue significativamente inferior (OR: 0,31; IC 95%: 0,22-0,45, p < 0,00001).

En el caso de endometriomas intervenidos, otra revisión sistemática y metaanálisis de Vercellini y cols (2013)(6) demuestra una disminución significativa de las recurrencias cuando se realiza tratamiento médico tras la cirugía del endometrioma. Este metaanálisis incluye cuatro estudios que comparan tratamiento con ACH durante más de 12 meses tras la cirugía con tratamiento expectante. Se incluyen 726 pacientes procedentes de 3 estudios de cohortes y 239 de un ensayo clínico. La frecuencia de recurrencia del endometrioma fue del 8% en las pacientes que recibieron ACH durante todo el periodo postoperatorio, significativamente menor al 34% estimado en las pacientes sin tratamiento tras la intervención (OR: 0,12; IC 95%: 0,05-0,29).

Con respecto a la pauta de toma de los ACH, una revisión sistemática y metaanálisis de Muzii y cols (2016)(7), compara la eficacia postquirúrgica de la pauta cíclica frente a la pauta continua. Se incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados y un estudio de cohortes, prospectivo, controlado. La pauta continua se asoció a menor frecuencia de recurrencia de la dismenorrea (RR: 0,24; IC 95%: 0,06-0,91; $p = 0,04$), aunque la reducción de la frecuencia de recurrencia de los endometriomas no fue significativa (RR: 0,54; IC 95%: 0,28-1,05; $p=0,07$). No se encontraron diferencias significativas en el dolor pélvico crónico ni en la dispareunia. Similares resultados fueron publicados por Zorbas en 2015 (8) en una revisión sistemática.

En lo que respecta a las dosis de estrógenos presentes en las formulaciones de anticonceptivos hormonales, parece lógico optar por aquellas que contienen bajas dosis de estrógenos, ya que van a inducir un menor desarrollo endometrial, disminuyendo la cuantía del flujo menstrual y la cantidad de menstruación retrógrada, que, como es sabido, constituye uno de los mecanismos etiopatogénicos (9).

También se ha comparado la eficacia de diferentes ACH. Vercellini y cols (2010)(10) publican un estudio de cohortes prospectivo observacional en el que se compara eficacia en la reducción del dolor en pacientes operadas de dos preparados combinados administrados durante 12 meses mediante anillo vaginal (EE 15 0,015 mg/24 h + etonogestrel 0,120 mg/24 h) o parche transdérmico (EE 0,339 mg/24h + norelgestromin 0,203 mg/24 h), así como la satisfacción de las pacientes. El estudio incluyó 217 mujeres con dolor moderado/severo tras cirugía conservadora por endometriosis sintomática, que eligieron la modalidad de tratamiento según sus preferencias (123 mujeres optaron por anillo y 84 por parche). Se observó reducción significativa del dolor en ambos grupos, pero el anillo se mostró más efectivo en pacientes con lesiones rectovaginales. Según al análisis de intención de tratar, el 72% de las usuarias del anillo y el 48% de las usuarias del parche estaban satisfechas con el tratamiento recibido.

I.a.2. Progestágenos solos (orales, intrauterinos, implantes subcutáneos, inyectables)

Al igual que ocurre con los anticonceptivos hormonales combinados, los progestágenos también se han mostrado eficaces para el tratamiento sintomático y profilaxis de la recurrencia de la endometriosis. Existen diversos tipos de progestágenos administrables por diferentes vías. Los más estudiados han sido la Dihydrogesterona, el Acetato de Medroxiprogesterona (MAP), Acetato de Noretindrona (NETA) y el Dienogest por vía oral, el MAP depot, los implantes subcutáneos de Etonogestrel (ENG) y el DIU de Levonorgestrel.

En una revisión sistemática con metaanálisis publicada por Brown en 2012(11), en la que se compara la eficacia de los progestágenos frente a placebo en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis se ve una reducción significativa del dolor en la escala verbal de 4 puntos de -1,30 (IC 95%: -1,97 a -0,87).

El Dienogest, un gestágeno de última generación es el que ha sido objeto de más ensayos clínicos. El Dienogest es un progestágeno de síntesis activo por vía oral que combina un efecto progestagénico fuerte con un efecto antigonadotropo moderado sin actividad androgénica ni gluco o mineralcorticoide(12),(13)). Su posología habitual para el tratamiento de la endometriosis es de 2 mg al día en pauta continua. El principal inconveniente para su uso es el mal control del ciclo, con sangrados irregulares que a menudo se prolongan varios meses y que llevan incluso al abandono del tratamiento. Strowitzki y cols (14) publican en 2010 un ensayo clínico doble ciego frente a placebo en el que 33 mujeres con dolor pélvico por endometriosis fueron aleatorizadas para recibir Dienogest o placebo. Se produjo una reducción significativa en la intensidad del dolor valorada con EVA en el grupo tratado ($p < 0,0001$). Petraglia y cols (2012) (15) valoraron la eficacia a largo plazo de Dienogest comparado con placebo administrados durante 12 semanas en 168 mujeres. Evaluaron la intensidad del dolor pélvico, el patrón de sangrado y otros efectos adversos. Posteriormente, se valoró nuevamente la eficacia 24 semanas después de la finalización del tratamiento. Se encontró una disminución significativa del dolor en el grupo de Dienogest durante el tratamiento ($p < 0,001$) al comparar su efecto con el del placebo. La frecuencia e intensidad del sangrado decreció progresivamente. En las pacientes que completó el seguimiento hasta 24 semanas ($n=34$) persistió la reducción del dolor y los sangrados irregulares revirtieron a patrones normales.

También se ha evaluado la eficacia del Dienogest en el control del dolor en pacientes con endometriosis profunda previamente intervenida. Yamanaka y cols (2017) (16) publican un estudio retrospectivo de 126 pacientes tratadas con resección laparoscópica de nódulos en el ligamento uterosacro. Las pacientes fueron reevaluadas cada 6 meses mediante anamnesis y ecografía para detectar recurrencias. La recurrencia del endometrioma se objetivó en el 5% de los casos tratados con Dienogest y en el 31% del grupo sin tratamiento ($p=0,0002$). El dolor reapareció en el 11,9% de las pacientes que no recibieron tratamiento y en ningún caso del grupo de Dienogest.

El Dienogest se ha comparado con gestágenos orales en términos de eficacia, dado el elevado precio del primero en comparación con el del resto. Vercellini y cols (17) compararon Acetato de Noretindrona (NETA) y Dienogest (DNG). NETA se mostró igual de efectivo que DNG en el alivio del dolor, restauración de la función sexual y mejora de la calidad de vida. La proporción de pacientes muy satisfechas tras 6 meses de tratamiento fue casi idéntica en los 2 grupos (71% en el grupo NETA y 72% en el grupo DNG). DNG fue mejor tolerado que el NETA, pero su precio proporcionalmente superior limitó la aceptabilidad de los pacientes. El tratamiento con DNG representó una reducción absoluta del riesgo de efectos adversos del 13,9% (IC 95%: 0,8%-28,6%), respecto a la observada bajo tratamiento con NETA.

En 2013 se publica una revisión de Cochrane (Abou-Setta y cols.)(18), que estudia el efecto del DIU liberador de Levonorgestrel (LNG-IUD) en mujeres con endometriosis sintomática tras cirugía, por medio del análisis conjunto de los resultados de tres ensayos clínicos frente a placebo (DIU inerte), otros tratamientos o conducta expectante. Según los resultados de dos de ellos, el uso del LNG-IUD se asoció a reducción significativa de la recurrencia del dolor en el grupo, en comparación con el grupo control (RR: 0,22; IC 95%: 0,08 - 0,60). La satisfacción con el tratamiento no mostró diferencias significativas (RR: 1,21; IC 95%: 0,8-1,82).

Wong y cols en 2010(19) realizaron un ensayo clínico comparando acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), 150 mg/3 meses) con LNG-IUD para el tratamiento de pacientes con endometriosis moderada y severa tras cirugía conservadora. Se aleatorizaron 30 pacientes a recibir uno u otro tratamiento y se mantuvo seguimiento posterior durante tres años que incluyó densitometría ósea anual. Ambos tratamientos se mostraron eficaces en el manejo de los síntomas en el periodo de estudio, salvo en el caso de la dispareunia y los síntomas urinarios/intestinales. No se detectaron recurrencias en la ecografía en ninguno de los dos grupos. La frecuencia de abandono fue mayor en el grupo de DMPA (53% versus 13%). Las causas más frecuentes fueron los *spottings* prolongados y la disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar.

Hay pocos datos sobre el implante subdérmico de ENG y su repercusión en la endometriosis. Walch y cols (20) realizaron un ECA para comparar la eficacia del implante ($n=21$) con DMPA ($n=20$) en el alivio del dolor en 41 mujeres sintomáticas con endometriosis. Durante el año de seguimiento, se observó una sustancial mejoría en la intensidad del dolor en ambos grupos. La satisfacción global fue idéntica en ambos grupos también. El porcentaje de abandonos fue mayor en el grupo DMPA (35% versus 19%). La causa principal de abandono en el grupo de ENG fue la aparición de irregularidades menstruales ($n=2$).

Las ventajas de las preparaciones depot son la comodidad, la efectividad anticonceptiva, ausencia de primer paso hepático, su absorción no interferible por episodios de diarrea o vómitos, y los niveles en sangre constantes. En cambio, su principal desventaja es la imposibilidad o dificultad para interrumpir el tratamiento en caso de aparición de efectos adversos. Este inconveniente es particularmente importante en el caso de la DMPA, en casos de sangrado prolongado y difícil de corregir. Además, con la DMPA se ha observado un importante retraso en la recuperación de la ovulación. Por tanto este tipo de tratamiento debe reservarse para mujeres con dolor persistente o recurrente y con deseo genésico cumplido(21).

I.a.3. Análogos agonistas y antagonistas de la GnRH

I.a.3.1. Análogos agonistas de la GnRH

Desde hace más de 30 años los análogos de la GnRH (aGnRH) se utilizan para inducir un hipoestronismo transitorio en patologías dependientes de estrógenos, entre ellas la endometriosis, donde se busca una mejoría de los síntomas similar al observado con la menopausia.

En el año 2010 Brown(22) publica una revisión sistemática y metaanálisis de la Biblioteca Cochrane que incluye 41 estudios ($n=4935$ mujeres). Sólo un estudio de los considerados comparaba el aGnRH con no tratamiento en relación a alivio de dismenorrea. La evidencia sugería que los aGnRH son significativamente más efectivos para el alivio sintomático que el placebo (RR: 3,93; IC 95%: 1,37-11,28; $p=0,01$). Cinco estudios comparaban aGnRH frente placebo respecto al alivio de los síntomas. El metanálisis encontró diferencias significativas a favor del aGnRH para el alivio de las molestias hipogástricas. (RR: 4,17; IC 95%: 1,62-10,68; $p=0,003$) pero no para dispareunia (RR: 1,16; IC 95%: 0,57-2,34) o disquecia (RR: 11,44; IC 95%: 0,67-196,3). En relación con los efectos adversos, el tratamiento con aGnRH se asoció con una mayor incidencia de trastornos del sueño. (RR: 2,31; IC 95%: 1,33-4,02; $p=0,003$).

Wu y cols (2014) (23) publicaron un metaanálisis para determinar la efectividad de los aGnRH con y sin tratamiento *add-back* en pacientes con endometriosis sintomática. El objetivo principal era medir la densidad mineral en espina lumbar inmediatamente después del tratamiento y a los seis meses de su finalización. También se midió la densidad mineral en cuello de fémur, niveles de estradiol y dolor (dismenorrea, dispareunia y molestias hipogástricas). Incluye 13 ensayos clínicos con 945 participantes. Este estudio concluye que la terapia *add-back* resulta más efectiva para el alivio de los síntomas que los aGnRH solos. La densidad mineral ósea era mayor en el grupo que recibió terapia *add-back* tanto al finalizar el tratamiento como seis meses más tarde. No se halló reducción en la eficacia del tratamiento en los pacientes con terapia *add-back* en el control de la dismenorrea (5 estudios; diferencia de medias ponderada: $-0,27$; IC 95 %: $-0,93$ a $0,39$; $p = 0,43$) ni de la dispareunia (4 estudios; diferencia de medias ponderada: 0,05; IC 95 %: $-0,37$ a $0,47$). Estos efectos de la terapia *add-back* (basada en ACH con EE o estradiol, tibolona y noretisterona sola) se observaron tanto en las pacientes que recibieron dosis elevada como baja.

Además de los estudios de eficacia, existe preocupación acerca de los efectos secundarios del tratamiento prolongado con agonistas de la GnRH. Por ello se han evaluado diferentes formulaciones de aGnRH en la endometriosis, y se han descrito

diferentes perfiles de potencia y seguridad. Li y cols (2014) (24) realizaron un estudio comparando el estatus hormonal y efectos secundarios en 302 mujeres sometidas previamente a cirugía conservadora por endometriosis grados III/IV de la ASRM (extirpación de endometriomas) y aleatorizadas para recibir tratamiento con tres meses de leuprorelina o triptorelina intramuscular. A las cuatro semanas del tratamiento con leuprorelina no aparecieron efectos secundarios evidentes, mientras que a las nueve semanas los dolores óseos, los sofocos y sudores, y los sangrados irregulares fueron los efectos secundarios más frecuentes, que se observaron por igual en ambos grupos. En el grupo tratado con triptorelina se observaron más frecuentemente ansiedad, depresión, sequedad vaginal y cefaleas. Los niveles de FSH y estradiol fueron significativamente superiores en el grupo de leuprorelina (p= 0,021 y p= 0,033 respectivamente) a las 6 semanas de tratamiento, aunque no se observaron diferencias en los niveles de LH (p= 0,917). Los autores concluyen que la leuprorelina muestra menor potencia en la consecución de hipoestronismo pero es mejor tolerada.

I.a.3.2. Análogos antagonistas de la GnRH

Se están investigando nuevos análogos AGnRH como el Elagolix. La novedad de este fármaco es que por su estructura no polipeptídica se puede administrar por vía oral. Existen ensayos clínicos en fase II publicados (25, 26). En ellos se demostró que, en pacientes con dolor asociado a endometriosis, Elagolix presentaba un perfil de eficacia y seguridad aceptable, con mínimos cambios en la densidad mineral ósea. Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos fase III aleatorizados y controlados frente a placebo para comparar la eficacia y seguridad de dos dosis de Elagolix (27). Ambas dosis se mostraron eficaces en la reducción de la dismenorrea y del dolor pélvico no menstrual a 3 y 6 meses. Las pacientes que recibieron Elagolix tuvieron significativamente más efectos de la deprivación estrogénica: sofocos, disminución de la densidad mineral ósea y alteración del perfil lipídico que las que recibieron placebo. Un estudio recientemente publicado evalúa la eficacia y seguridad de Elagolix a largo plazo (28). Tras doce meses de tratamiento se observó una reducción sustancial de la dismenorrea, el dolor pélvico no menstrual y la dispareunia. Se observaron descensos en la densidad mineral ósea e incrementos en los lípidos plasmáticos con respecto a los valores basales. No hubo efectos adversos a nivel endometrial.

I.a.4. Comparativa de eficacia y efectos adversos entre anticonceptivos hormonales combinados, progestágenos y agonistas de la GnRH

I.a.4.1. ACO frente a aGnRH

En el año 2011 se publicó un ensayo clínico (Guzick et al) (29) en el que se compara la eficacia de un ACH en pauta continua frente a Acetato de Leuprolide con terapia *add-back*. Se aleatorizaron 47 pacientes para recibir uno u otro tratamiento durante 48 meses, y la mejoría de los síntomas se evaluó con las escalas B&B y NRS. Ambos tratamientos fueron eficaces en la reducción del dolor y no se apreció superioridad de uno sobre el otro.

En el año 2015, Granese realizó otro ensayo destinado a valorar la eficacia del tratamiento postoperatorio de la endometriosis comparando ACH con Valerato de Estradiol y Dienogest 3mg frente a AGnRH. Este autor asignó aleatoriamente a 78 pacientes para recibir una u otra pauta, cuya eficacia en el control del dolor y en la prevención de las recurrencias no mostró diferencias significativas (30).

I.a.4.2. Progestágenos frente a aGnRH

En 2009, Harada (31) publica los resultados de un ECA multicéntrico en el que se incluyeron 271 pacientes en 24 centros en Japón y a los que se trató de forma aleatorizada con Dienogest 2 mg por vía oral o Acetato de Buserelina 900 mcg/d intranasal durante 24 semanas. Al final del estudio, no se detectaron diferencias en la mejoría de la sintomatología entre los dos fármacos. Sin embargo, las pacientes que recibieron Dienogest presentaron una reducción de la densidad mineral ósea significativamente inferior en comparación con las tratadas con Buserelina.

Strowitzki et al (32) publican resultados similares obtenidos en un estudio aleatorizado en el que comparan Dienogest 2mg diarios (n=120) frente a Acetato de Leuprolide una inyección IM mensual de 3,75 mg (n=128). Encuentran una reducción similar en los scores EVA con ambos tratamientos (Dienogest: 60,2 en fase de pretratamiento y 12,7 a los 6 meses; Acetato de Leuprolide: 57,9 en fase de pretratamiento y 11,9 a los 6 meses). A los 6 meses de tratamiento la densidad mineral ósea aumentó un 0,25% en el grupo de Dienogest y decreció un 4% en el grupo de Leuprolide.

I.a.4.3. ACH frente a progestágenos

En un estudio publicado por Leone et al en 2014 (33) se compara la eficacia y el grado de satisfacción entre el tratamiento con píldora de Desogestrel y anticonceptivo en anillo vaginal. Para ello, asignan a 143 pacientes con endometriosis profunda y afectación colorrectal a uno u otro tratamiento durante 12 meses. La satisfacción de las pacientes fue significativamente superior en el grupo de píldora de gestágenos en comparación con las pacientes tratadas con anillo (61,7% vs 36,1%; p=0,004). Cuando se consideraron sólo los síntomas gastrointestinales, el porcentaje de pacientes satisfechas con el efecto de la píldora de Desogestrel fue del 50%, frecuencia superior a la observada en las pacientes con anillo del (31,3%; p=0,037).

RECOMENDACIONES

Se deben utilizar anticonceptivos hormonales como tratamiento médico de primera línea, en ausencia de contraindicaciones, en pacientes no intervenidas o sometidas a cirugía conservadora con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y de reducir el riesgo de recurrencia.	FUERTE	⊕⊕⊕⊕
En el caso de utilizar anticonceptivos hormonales, se debe considerar su uso en pauta continua frente a pauta cíclica, puesto que es más eficaz en la reducción de la dismenorrea.	FUERTE	⊕⊕⊕⊕
En el caso de utilizar anticonceptivos hormonales se podría optar por combinaciones con bajas dosis de estrógenos, ya que éstos reducirían el flujo menstrual y la cuantía de menstruación retrógrada.	Opinión de Expertos	
Se debe considerar el uso de gestágenos como primera línea de tratamiento hormonal cuando el control del ciclo no sea una prioridad, y siempre que existan contraindicaciones para los anticonceptivos hormonales.	FUERTE	⊕⊕⊕⊖
En determinados casos de fracaso del ACH en el control de los síntomas, se debe recomendar el uso de gestágenos como fármaco de segunda línea ya que su mecanismo de acción es distinto.	FUERTE	⊕⊕⊕⊖
Se debe advertir a las pacientes que las formulaciones depot a pesar de su comodidad se asocian a un peor control del ciclo (salvo el DIU de Levonorgestrel).	FUERTE	⊕⊕⊕⊖
El tratamiento con agonistas de la GnRH se debe considerar de tercera línea en el tratamiento de la endometriosis ya que, aunque su efectividad es comparable a la de anticonceptivos y gestágenos, su perfil de seguridad con terapia <i>add-back</i> no se ha comprobado más allá de los 6 meses de tratamiento.	FUERTE	⊕⊕⊕⊖

I.b. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La decisión de realizar tratamiento quirúrgico en una paciente sintomática con dolor y deseo genésico futuro vendrá condicionada fundamentalmente por:

1. Fracaso de tratamiento médico (control insuficiente de los síntomas, no tolerancia al tratamiento médico o contraindicación del mismo).
2. Diagnóstico por pruebas de imagen de compromiso intestinal con riesgo de obstrucción o de afectación ureteral o vesical.

Actualmente, la cirugía laparoscópica es el abordaje quirúrgico de elección para la endometriosis. El objetivo de la cirugía consiste en extirpar todas las lesiones macroscópicamente visibles en el mismo acto quirúrgico, evitando en la medida de lo posible dejar enfermedad residual. Con ello, se pretende conseguir un buen control de la sintomatología y disminuir la recurrencia de la enfermedad. Aun así, al ser una enfermedad inflamatoria en su etiopatogenia y crónica, se estima que en torno al 50% de las pacientes presentan recurrencia de los síntomas, fundamentalmente el dolor, en los 5 años siguientes a la cirugía.

Se va a analizar por separado el tratamiento de endometriosis ovárica, peritoneal y endometriosis infiltrativa profunda teniendo en cuenta que esta subdivisión es, a menudo, meramente conceptual, ya que es muy frecuente que estas localizaciones coexistan en una misma paciente.

I.b.1. Endometriosis de localización ovárica (-OMA).

El manejo quirúrgico del endometrioma forma parte del abordaje global de la endometriosis. Es la forma más prevalente de la enfermedad, presente en el 40% de las mujeres con endometriosis, y raramente aparece de forma aislada. En general, los endometriomas se suelen detectar en pacientes que padecen una endometriosis de moderada a severa (grados III y IV de la ASRM). En 2009, Chapron et al (34) observaron que las pacientes que asociaban endometriosis profunda (DIE), el número de lesiones era significativamente superior en las pacientes que con endometriomas, en comparación con las que no presentaba endometriosis quística ovárica (Media: 0,51; DE: 1,72 vs Media: 1,64; DE: 1,0; p < 0.05).

Pregunta clínica 28:

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más adecuado para el control de los síntomas y para evitar la progresión de la enfermedad en la paciente con endometriosis ovárica?

I.b.1.a. Indicaciones de tratamiento quirúrgico

La decisión de cuando indicar la cirugía en pacientes con endometrioma puede ser difícil. La creciente preocupación del impacto de ésta sobre la reserva ovárica ha llevado a analizar y evaluar las indicaciones, así como a definir la mejor técnica quirúrgica para el control de los síntomas, minimizando a la vez los daños, preservando la fertilidad y evitando la recidiva.

Por tanto, debemos de tener en cuenta varios factores clínicos a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico: edad, sintomatología, uni o bilateralidad, tamaño, reserva ovárica, cirugías previas, respuesta al tratamiento médico y sospecha de malignidad.

Realizaremos cirugía en caso de:

1. Mal control de los síntomas con tratamiento médico (independientemente del tamaño).
2. Endometriomas con riesgo de ruptura o complicaciones durante el embarazo (35).
3. Endometriomas atípicos, de rápido crecimiento o sospechosos de malignidad.
4. Quistes que dificulten la punción folicular para Fecundación In Vitro.

I.b.1.b Técnica quirúrgica

La cirugía laparoscópica es la técnica de elección para el tratamiento de los quistes ováricos benignos en general y de la endometriosis en particular. En la revisión Cochrane de Duffy et al(36) concluyen respecto a los beneficios de la cirugía laparoscópica frente a la laparotomía en cuanto a menor riesgo de complicaciones postoperatorias, menor dolor postoperatorio y estancia hospitalaria más corta.(añadir los datos numéricos)

Se han detallado diferentes técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento del endometrioma. Se enumeran a continuación:

- Decapsulación del quiste endometriósico.
- Drenaje y coagulación bipolar o vaporización con láser de la cápsula.
- Punción-aspiración ecoguiada.
- Esclerosis de la cápsula del quiste con diversos agentes.

Evidencia

En el metaanálisis de Dan et al, 2013 (37) que incluye 7 ensayos clínicos aleatorizados con datos de 258 pacientes, se comparan los resultados en cuanto a recidiva del dolor, recurrencia de endometrioma, necesidad de reintervención y tasa de gestación espontánea después de la quistectomía laparoscópica frente a coagulación, vaporización láser o técnica en 3 pasos (punción con drenaje laparoscópico, análogos de GnRH durante 3 meses y vaporización de la pseudocápsula por laparoscopia). La edad de las pacientes incluidas fue entre 18 y 40 años, y se consideraron sólo endometriomas con tamaño superior a 3 centímetros. El riesgo de recurrencia del dolor dos años después de la cirugía fue valorado en dos estudios y resultó significativamente menor en las paciente tratadas con quistectomía escisional laparoscópica (N=57) comparadas con la de coagulación (N= 47) (RR: 0,29; IC 95% CI: 0,15- 0,55; I² = 0%; p < 0001).

En el mismo estudio, la recurrencia de endometrioma se analizó en cuatro estudios (N=258 pacientes, 50 eventos) y se observó que fue significativamente menor en las pacientes con quistectomía comparadas con coagulación (RR: 0,50; IC 95%: 0,26-0,97; I² = 0%; p = 0,04) o vaporización con láser (RR: 0,33; IC 95%: 0,12-0,88; I² = 0%; p = 0,03). Cuando se agrupan los datos y se compara quistectomía frente a otras técnicas (coagulación y vaporización láser) se obtienen los mismos resultados (RR: 0,44; IC 95%: 0,26- 0,76; I² = 0%; p = 0,003).

En el mencionado metanálisis, la frecuencia de reintervención fue analizada en por dos estudios (N=174 pacientes, 11 eventos) y no fue significativamente diferente en las pacientes tratadas con quistectomía comparada con las sometidas a coagulación (RR: 0,23; IC 95%: 0,03-1,99; p = 0,18), vaporización láser (RR: 0,53; IC 95%: 0,10-2,71; p = 0,44), o el conjunto de ambos (RR: 0,37; 95%: 0,10-1,35; I² = 0%; p = 0,13).

La probabilidad de embarazo durante los 2 primeros años tras la cirugía, analizada en 3 estudios, fue significativamente superior en pacientes intervenidas mediante quistectomía comparadas con las tratadas con coagulación (RR: 2,64; IC 95%: 1,49-4,69; I² = 0%; p < 0.001), pero no en las que fueron tratadas con vaporización láser (RR: 0,92; 95% CI: 0,30-2,80; p = 0,89). Cuando se comparó quistectomía con coagulación o vaporización, sí se observaron diferencias significativas a favor de la quistectomía en términos de frecuencia de gestación (RR: 2,05; IC 95%: 1,11-3,8; I² = 63,3%, p = 0,02).

Gonçalves et al en 2016 (38) realizan una revisión sistemática acerca de la eficacia y la seguridad de la punción-aspiración ecoguiada con o sin esclerosis de la cápsula con diferentes agentes en términos de recurrencia y de frecuencia de gestación posterior. El riesgo de recurrencia con punción-aspiración simple varió en los diferentes estudios entre el 28,9% y el 91,5%. Con punción-aspiración asociada a esclerosis con diferentes agentes, las frecuencias de recurrencia estuvieron comprendidas entre el 13,3 y el 75%. El riesgo de infección se estimó en el 1,3%.

En uno de los trabajos recogidos en la revisión, publicado por Chang et al en 2013 (39), se realizó esclerosis en pacientes con cirugía previa y recidiva del endometrioma, técnica con la que se observó una reducción del tamaño del quiste en los 6 primeros meses del 37,2%, una reducción en el score de puntuación del dolor del 20,5% y un incremento simultáneo de recuento de folículos antrales del 36,4%.

RECOMENDACIONES

La quistectomía ovárica laparoscópica es la técnica quirúrgica de elección en el tratamiento del endometrioma, sobre todo si el objetivo es el control o desaparición de los síntomas, prevenir la recidiva y favorecer un posterior embarazo.	FUERTE	⊕⊕⊕○
La punción ecoguiada transvaginal con escleroterapia del quiste puede ser una alternativa de tratamiento en mujeres con quistes endometriósicos recidivantes, sobre todo menores de 7 cms, y en las que la preservación de la reserva ovárica sea relevante.	FUERTE	⊕⊕⊕○

I.b.1.c. Hemostasia quirúrgica

La endometriosis en sí misma causa disminución de la reserva ovárica, por lo que cualquier reducción adicional asociada a la extirpación del endometrioma debería ser evitada, sobre todo en aquellas mujeres con deseo gestacional inmediato o futuro. La reducción de la reserva ovárica después de la extirpación laparoscópica puede ser atribuible a dos causas: por un lado a la escisión inadvertida de los folículos ováricos sanos durante la decapsulación del quiste, o al daño causado por el uso de métodos térmicos de hemostasia.

Pregunta clínica 29:

¿Cuál es el método hemostático que mejor preserva la reserva ovárica en pacientes que van a ser intervenidas de endometrioma ovárico y tienen deseo genésico futuro?

Evidencia

En 2015 Ata and cols (40), realizan una revisión sistemática y metaanálisis de 4 trabajos (2 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales) que comparan el impacto de la electrocoagulación bipolar frente a otros métodos alternativos de hemostasia (sutura y selladores hemostáticos) sobre los niveles de Hormona Antimülleriana pre y post quirúrgicos. La reducción media en la AMH en suero a los 3 meses después de la cirugía fue de 7% (IC 95%; 3,0% - 9%), significativamente menor con métodos no térmicos (p=0,02).

El reciente metaanálisis publicado por Deckers en 2017 (41) realiza la misma comparación pero sólo incluye ensayos clínicos aleatorizados. Este estudio halló una mayor reducción de la reserva ovárica postoperatoria con electrocoagulación bipolar en comparación con métodos hemostáticos no térmicos (sutura o polímero hemostático). La reducción de los niveles de AMH tras la cirugía fue de -0,79 (IC del 95%: - 1,69 a -0,71).

Estos hallazgos concuerdan el estudio de Asgari (42) en el que encuentra una disminución porcentual de los niveles de AMH significativamente mayor en el grupo de coagulación bipolar (53,42% ± 15,28) en comparación con el grupo de sutura (15,94% ± 18,55). Además, los pacientes en el grupo de hemostasia mediante sutura presentaban una AMH más alta y una FSH más baja en comparación con el otro grupo de hemostasia con electrocoagulación bipolar (p <0,001). EL autor concluye, tras un ajuste mediante regresión logística, que el tipo de hemostasia utilizada determina la reducción de las cifras de AMH independientemente de los niveles pretratamiento y de la edad.

Otro estudio, publicado por Song en 2015 (43) también respalda la afirmación de que la sutura laparoscópica es menos perjudicial para la reserva ovárica que el uso de la energía bipolar. En ambos grupos del estudio, los niveles postoperatorios de AMH fueron inferiores a los preoperatorios (p< 0,001), pero la reducción fue significativamente mayor en el grupo de electrocoagulación bipolar en comparación con el de sutura (42,2%; rango intercuartil: 16,5% a 53% vs 26%; rango intercuartil: 11,6% - 37%, p=0,001).

Se ha postulado que la reducción de los niveles de AMH postoperatoria podría ser transitoria, por lo que el periodo desde la intervención a las determinaciones podría influir en el resultado de las comparaciones. Algunos autores como Vignali(44) han descrito una recuperación de los niveles de AMH a largo plazo, aunque se precisan más estudios para resolver esta controversia.

RECOMENDACIÓN

En el tratamiento laparoscópico de los endometriomas ováricos en pacientes con deseo genésico futuro, se debe preferir el uso de hemostáticos no térmicos o de sutura intracorpórea a la hemostasia con electrocoagulación del lecho, que este procedimiento se asocia a mayor reducción de la reserva funcional ovárica.	FUERTE	⊕⊕⊕○
---	---------------	------

I.b.2. Endometriosis peritoneal.

La endometriosis peritoneal, que suele corresponder a los grados I y II de la ASRM, produce dolor pélvico e infertilidad en más del 50% de las pacientes pero puede estar presente en mujeres sin síntomas. El problema al que nos enfrentamos es que la confirmación diagnóstica requiere de la visualización directa de las lesiones, que en la actualidad no son detectables mediante técnicas de imagen, y sólo pueden sospecharse por la sintomatología de la paciente.

Pregunta clínica 30:

¿Cuál es la indicación de laparoscopia diagnóstica en una paciente con sintomatología sospechosa de endometriosis y deseo genésico futuro, y cuál debe de ser la técnica de ablación de las lesiones en caso de hallazgo?

Sólo existen dos estudios aleatorizados doble ciego que evalúen los beneficios del laparoscopia diagnóstica comparada con la operatoria en cuanto a la desaparición o mejoría del dolor de la endometriosis peritoneal (Sutton, 1994 (45) y Abbott J, 2004 (46)). En el ensayo de Sutton, el dolor mejoró en el 62,5% de las tratadas frente al 22,5% de las no tratadas con una (OR: 5,7, IC 95% 1,9-17,3); en el de Abbott mejoraron el 80% frente al 32% respectivamente con una (OR: 8,7, IC 95%: 2-34).

El metaanálisis más reciente a este respecto es la revisión Cochrane de Jacobson de 2009(47), que incluyó cinco estudios entre los que se cuentan los dos anteriores. Todos los ensayos aleatorizados compararon diferentes técnicas quirúrgicas laparoscópicas con laparoscopia exclusivamente diagnóstica, salvo el de Lalchandani, que comparó la terapia de coagulación laparoscópica con laparoscopia diagnóstica y tratamiento médico. El metaanálisis demostró ventajas de la cirugía laparoscópica en comparación con la laparoscopia diagnóstica en el control de los síntomas (OR: 5,72, IC 95%: 3,09-10,60). Un único estudio (Tutunaru, 2006, N=33 pacientes) describió el mantenimiento del efecto beneficioso sobre el dolor tras 12 meses de seguimiento.

En cuanto al procedimiento quirúrgico de elección, sólo el ensayo clínico doble ciego de Healey compara directamente la escisión con la ablación mediante vaporización con láser CO2. En este estudio incluyó 178 pacientes en todos los estadios de endometriosis según la clasificación ASRMr y evaluó la respuesta al dolor mediante escala visual analógica a los 12 meses del tratamiento 2010 (48) y a los 5 años 2014 (49). No se encontraron diferencias en las puntuaciones en escala de dolor tras 12 meses de seguimiento en las endometriosis grado I-II. La mayor reducción de dispareunia y disquecia en el grupo tratado con escisión no alcanzó la significación estadística. En el análisis tras 5 años de seguimiento, la reducción global del dolor fue claramente significativa en el grupo de escisión (2,9 puntos en la escala EVA), a expensas de menor dispareunia, lo podría ser resultado de que la escisión completa de la lesión resulta menos probable en el grupo tratado con vaporización.

El estudio de Healey con evaluación del dolor tras 12 meses ha sido incluido en un reciente metaanálisis de 2017 de Pundir(50) que añade al del Healey el de Bartons-Smith 2010 para el análisis cuantitativo. En las pacientes con enfermedades comprendidas en los estadios I a III de ASRMr se observó una reducción significativa de la disquecia (Diferencia de medias en escala EVA: 1,31; IC 95%: -0,33 a -2,29; p=0,009) y del dolor pélvico crónico acíclico (Diferencia de medias en escala EVA: 2,57; IC 95%: 1,47-3,87; p=0,0001), mientras que no hubo diferencias en la intensidad de la dismenorrea (Diferencia de medias en escala EVA: 0,99; IC 95%: -0,02-2,00, p=0,05) ni en la dispareunia (Diferencia de medias en escala EVA: 0,96; IC 95%: -0,07 a -1,99, p=0,07). Para los autores, todos los síntomas importantes de la endometriosis experimentaron una mayor reducción en el grupo escisión los 12 meses de la cirugía, mientras que la dispareunia mostró una tendencia a la mejoría superior, aunque no significativa. Aunque los resultados de este metaanálisis no pueden considerarse concluyentes, ponen de manifiesto la superioridad de la escisión frente a la ablación en el control del dolor pélvico crónico y de la disquecia, y tras un periodo de seguimiento de 12 meses, que excede ampliamente la duración del posible efecto placebo.

El último ensayo clínico ha sido publicado en 2018 por Riley (51). Fueron aleatorizadas 73 pacientes a diferentes modalidades de tratamiento quirúrgico, y se midieron las variaciones en las puntuaciones de dolor preoperatorio y a los 6 y 12 meses tras la cirugía. En las pacientes tratadas con ablación, la dispareunia mejoró en la valoración a los 6 meses (Diferencia de medias = -14,07; IC 95%: -25,93 a -2,21; p = 0,02), aunque este efecto pero no se mantuvo a los 12 meses. La dismenorrea mejoró a los 6 meses (Diferencia de medias: -26,99; IC 95%: -41,48 a -12,50; p = < 0,001) y a los 12 meses (Diferencia de medias: -24,15; IC del 95%: -39,62 a -8,68; p =0,003). En grupo de pacientes tratadas con escisión no se observaron cambios significativos en las puntuaciones de dolor a los 6 y 12 meses. Al comparar ablación con escisión sólo se observó diferencia significativa en la reducción de intensidad de la dispareunia a los 6 meses (Diferencia de medias = -22,96; IC 95%: -39,06 a -6,86; p=0,01), mientras que la eficacia en la reducción del resto de las formas de dolor fue similar.

Las energías utilizadas en las técnicas ablativas comprenden coagulación monopolar, bipolar, vaporización láser, ultrasonidos y la energía de plasma. Ningún ensayo clínico ha permitido comparar una modalidad de energía frente a otras. Un reciente estudio de Bourdel de 2017(52) en realizado en modelo animal compara la energía de plasma (Plasmajet®), la escisión fría y la electrocoagulación bipolar, en términos de curación y adhesión postoperatoria, sin observar diferencias significativas, lo que le permite proponer la energía de plasma como procedimiento alternativo, que debe ser clínicamente evaluado.

RECOMENDACIONES

En la paciente con dolor sugestivo, sin evidencia de endometriosis quística o infiltrativa profunda, y en la que el tratamiento médico es ineficaz, no se tolera o está contraindicado, se puede realizar una laparoscopia para confirmar la existencia de endometriosis superficial.	FUERTE	⊕⊕○○
En caso de que se considere indicada la laparoscopia y de que se confirme la existencia de endometriosis superficial se debe realizar destrucción de las lesiones mediante ablación o escisión, aunque la segunda permite la extirpación completa de las lesiones y su verificación histológica.	DÉBIL	⊕⊕○○

I.b.3. Endometriosis infiltrativa profunda (DIE)

La endometriosis profunda (DIE), es la forma más severa de la enfermedad, sobre todo si asocia afectación intestinal. Con frecuencia se presenta con nódulos que afectan al espacio rectovaginal, vejiga, nervios pélvicos y uréteres. El 5-12% de las mujeres con endometriosis profunda del tabique rectovaginal tienen afectación intestinal, siendo ésta de localización en recto o unión rectosigmoidea en el 70-93% de los casos. Esta afectación parece tener su origen en la parte posterior del cérvix, desde donde infiltraría la pared anterior del recto (53). Las lesiones pueden ser únicas o multifocales y dependiendo del sitio anatómico afectado, produce dolor en su diferentes formas de presentación: dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, disquecia, sangrado rectal, síntomas urinarios o suboclusión intestinal (54, 55, 56).

El tratamiento médico de la DIE rectovaginal puede llegar a controlar los síntomas pero no cura la enfermedad. Muchos estudios coinciden en que la resección quirúrgica mejora el dolor y la calidad de vida (57), pero son cirugías que deben ser realizadas por un equipo de cirujanos expertos, puesto que el riesgo de complicaciones postoperatorias es significativo sobre todo si asocia afectación intestinal (58). El manejo quirúrgico de la endometriosis intestinal es compleja con posibles complicaciones graves postoperatorias tipo fístula rectovaginal, dehiscencia de la anastomosis, formación de abscesos, hemoperitoneo o peritonitis (59).

Pregunta clínica 31:

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más idóneo para el control de los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad en la paciente con endometriosis profunda y deseo genésico futuro?

Se han propuesto diferentes técnicas para el manejo quirúrgico de la endometriosis intestinal, desde procedimientos más conservadores como son la escisión del nódulo sin apertura del recto (shaving) o con apertura de la pared anterior del recto, (resección discoide), a otros más radicales, como es la resección segmentaria colorrectal (60). No existen criterios consolidados para la elección de uno u otro procedimiento, sino que predominan los criterios basados en opiniones de expertos (53, 61, 62, 63).

Escoger el mejor procedimiento quirúrgico es difícil y depende de factores de diversa índole: relacionados con las características de la paciente (edad, deseo de fertilidad, sintomatología o calidad de vida), los propios de la enfermedad (número, tamaño y localización de las lesiones y grado de afectación visceral) y de la experiencia del equipo quirúrgico.

Con todo ello, podemos definir 2 tipos de indicaciones quirúrgicas(60):

1. Absolutas:
 - a. Afectación ureteral.
 - b. Asociación de endometriosis vesical.
 - c. Afectación intestinal (estenosis > 50%).
 - d. Asociación con masas ováricas (> 4 cms).
2. Relativas:
 - a. Pacientes sintomáticas con lesión intestinal mayores 2-3 cms.
 - b. Pacientes sintomáticas con lesión intestinal menores de 2-3 cms en las que ha fracasado el tratamiento médico, está contraindicado o presentan progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento.
 - c. Indicación de cirugía en función de intensidad del dolor (puntuación en la escala EVA superior a 7 o fracaso del tratamiento médico en el control del dolor o progresión de las lesiones con score en la EVA < 7, según la propuesta de algunos autores (62).

Evidencia

El único estudio aleatorizado que compara los resultados pre y postoperatorios a 2 años de seguimiento, ha sido publicado muy recientemente por Roman en 2018 (63). Como objetivo primario se evalúan las alteraciones funcionales digestivas y urinarias, y como secundario la calidad de vida medida con cuestionarios estandarizados. Los síntomas analizados fueron:

estreñimiento, frecuencia aumentada de movimientos intestinales, disquecia, incontinencia anal o atonía vesical que requiere autocateterización. Se incluyeron 60 mujeres con endometriosis infiltrativa del recto; en 27 se había realizado cirugía conservadora (shaving o resección discoide) y en 33 resección segmentaria colorrectal radical. Las lesiones en el recto estaban a una distancia media de 15 cms del esfínter anal, su tamaño era superior 2 cms, infiltraban la muscular superficial y afectaban al más del 50% de la circunferencia rectal. Los resultados no demostraron una superioridad de la cirugía conservadora frente a resección segmentaria (48,1 versus 39,4%, OR: 0,70; IC 95%: 0,22–2,21; p = 0,70). El 96,7% de las pacientes incluidas en el ensayo fueron tratadas con el procedimiento quirúrgico adecuado, ya sólo en dos pacientes del brazo de tratamiento conservador hubo que recurrir a la cirugía radical. Sin embargo, se encontró mayor riesgo de estenosis rectal y complicaciones postoperatorias después de la resección segmentaria, que requirieron procedimientos adicionales.

En el estudio de Carole Abo de 2017 (64), se analizan las complicaciones postoperatorias en una serie de 364 casos en las que se habían realizado estas tres técnicas quirúrgicas. Se observó un 11,8% de complicaciones, de las cuales el 2,9% fueron fístulas rectovaginales y el 1,1% de dehiscencias de la anastomosis. Hay que tener en cuenta que dos tercios de las complicaciones tuvieron lugar en pacientes sometidas a resección segmentaria (p <0,0001).

Donnez realiza en 2017(65) una revisión sobre complicaciones de cada una de estas técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la endometriosis intestinal, de la que obtiene las siguientes conclusiones:

1. Técnica de Shaving:

Las complicaciones son muy poco frecuentes. En los estudios que analiza, con series de pacientes muy grandes, la frecuencia de perforación intestinal fue del 1,74%. La fístula rectovaginal se produjo entre el 0,06% de la pacientes de su propia serie (3.298 casos) hasta el 0,6% registrado en la serie de Roman de 2017. La hemorragia intraoperatoria se presentó con frecuencias comprendidas entre 0,09% y 1.6%. La disfunción vesical con necesidad de autocateterización se observó en el 2,2%-6,6% de los casos. La alteración neurológica intestinal fue mucho menos frecuente, con mejores resultados en cuanto a estreñimiento e incontinencia anal en comparación con otras técnicas. La recurrencia del dolor fue inferior al 10%(65),(66) y (68), con menos del 10% de indicaciones de reintervención.

2. Escisión discoide:

La fístula rectovaginal se presentó en el 7,2% de los casos de la serie de Roman de 2017 (63). En lesiones bajas a una distancia inferior a 5 cms del margen anal, con tamaño mayor a 3 cms, y afectación de vagina, el riesgo se incrementó hasta el 11,9%. La disfunción vesical superior fue superior al 9% en casos de tratamiento de lesiones rectales bajas. La recurrencia de las lesiones aconteció entre el 1,8% y el 8,3% de los casos, según las diferentes series (69, 70).

3. Resección segmentaria colorrectal:

La fístula rectovaginal y dehiscencia son las complicaciones mayores más asociadas a la apertura del recto. El riesgo es mayor cuanto más baja es la lesión y oscila entre el 8,3% (en lesiones a menos de 8 cm del margen anal) (63) y el 18, 1% (71). La estenosis anastomótica resultó más frecuente en las pacientes con endometriosis frente a las que se realizan por otro diagnóstico. Esto parece estar en relación con la inflamación asociada a la enfermedad.

Otra complicación importante de esta cirugía es la alteración neurológica secundaria a la denervación intestinal y vesical, que no se produce en el caso de las técnicas anteriores. Aunque hay estudios recientes (72) que plantean la posibilidad de que la afectación neurológica sea consecuencia de la enfermedad más que una complicación de la cirugía.

La frecuencia de recurrencia del dolor asociada a esta técnica parece más elevada, y varía entre el 0% y el 34%. Esta diferencia puede explicarse por la dificultad en poder diferenciar el dolor originado por una recurrencia del secundario a adherencias postquirúrgicas. Así Roman, en su serie de 2017, describe un 42% de focos microscópicos en los márgenes del intestino extirpado.

En la extensa revisión de Donnez se propone un algoritmo de manejo quirúrgico de la endometriosis rectovaginal.

1. En pacientes sintomáticas con lesiones menores de 2-3 cms en la cual el tratamiento médico fracasa, no se tolera o hay una progresión de la enfermedad a pesar del mismo, se realizaría *shaving* o resección discoide si éste no es posible.
2. En pacientes sintomáticas con lesión intestinal mayores 2-3 cms, se realizaría la técnica de *shaving* como primera elección. Si no es posible, haríamos resección discoide.
3. La resección segmentaria quedaría limitada para casos de lesiones macroscópicas múltiples o en presencia de síntomas de obstrucción intestinal.

RECOMENDACIONES

La planificación preoperatoria es fundamental para definir la estrategia terapéutica óptima. Debemos de asesorar a la paciente sobre las opciones de tratamiento y sus posibles complicaciones.	DÉBIL	Opinión de expertos
El Shaving debe de ser la primera técnica de tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda rectovaginal, por su menor riesgo de complicaciones intraoperatorias y sus mejores resultados de funcionalidad intestinal y vesical.	FUERTE	⊕○○○

I.c. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Pregunta clínica 32:

¿Se debe plantear la vitrificación de ovocitos en pacientes que presentan una endometriosis sintomática y deseo genésico futuro? ¿Y bajo qué circunstancias?

En una paciente con endometriosis resulta prioritario el control del dolor, y proporcionar una adecuada calidad de vida. Por tanto, hay que evitar que la enfermedad progrese, y a menudo se requieren medidas farmacológicas para conseguir este objetivo. Las pacientes con endometriosis que presentan clínica pueden ser tributarias de tratamiento quirúrgico. Cuando la endometriosis sintomática se presenta en forma de endometrioma y/o endometriosis profunda, la intervención podría mermar de manera crítica la capacidad fértil de estas pacientes en el futuro.

No hay publicaciones que hagan referencia a la vitrificación de ovocitos para preservar la fertilidad en estas pacientes. Los datos indirectos más útiles proceden de estudios en los que la variable evaluada fue el resultado de la vitrificación de ovocitos en pacientes intervenidas de endometrioma ovárico comparado con pacientes no intervenidas de endometrioma ovárico que presentan una endometriosis sintomática y deseo genésico futuro.

Evidencia

El único trabajo publicado hasta la fecha que resume la experiencia en preservación de la fertilidad en pacientes con endometriosis es un estudio de cohortes retrospectivo publicado por Raad en 2018 (73) en forma de carta al director. En este estudio, los autores refieren menor número de folículos desarrollados, de ovocitos totales y maduros obtenidos y de ovocitos al comparar pacientes con endometrioma tratadas con cirugía previa respecto a las que no fueron intervenidas.

RECOMENDACIONES

Basándonos en estudios que evalúan la vitrificación de ovocitos para otras indicaciones, la vitrificación preventiva de ovocitos en pacientes con endometriosis se puede considerar una intervención segura y potencialmente beneficiosa.	Opinión de Expertos
Si la cirugía se considera de alto riesgo resectivo, o la paciente presenta una disminución previa de la reserva ovárica, se puede recurrir a la opción de vitrificar ovocitos.	Opinión de Expertos
En el caso de que hubiera que realizar una intervención quirúrgica se ha de intentar ser conservador y realizarlo en el seno de un equipo entrenado para ello.	Opinión de Expertos
No se pueden formular recomendaciones basadas en argumentos de coste-efectividad de destinadas a los proveedores de servicios sanitarios ya que no existen datos objetivos publicados.	Opinión de Expertos

Bibliografía:

- Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:138.
- Gao X, Yeh Y-C, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1787-97.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90(5):1583-8.
- Taniguchi F, Enatsu A, Ota I, Toda T, Arata K, Harada T. Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:116-20.
- Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):883-90.
- Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(1):8-16.
- Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):203-11.
- Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet julio de 2015*;292(1):37-43.
- Donnez J, Taylor RN, Taylor HS. Partial suppression of estradiol: a new strategy in endometriosis management? *Fertil Steril* 2017;107:568e70.
- Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2150-61.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD002122.
- Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998;56(5):825-33; discussion 834-835.
- Legendre G, Delbos L, Hudon E, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Sauvan M, et al. [New medical treatments for painful endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):256-63.
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):193-8.
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jan;285(1):167-73.
- Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S, Nakajima S, et al Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Sep;216:51-55.
- Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106(7):1552-1571.e2.
- Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD005072.
- Wong AYK, Tang LCH, Chin RKH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(3):273-9.
- Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception* 2009;79(1):29-34.
- 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.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008475.
- Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(3):513-23.
- Li Z, Zhang HY, Zhu YJ, Hu YJ, Qu PP. A randomized study comparing the side effects and hormonal status of triptorelin and leuprorelin following conservative laparoscopic surgery for ovarian endometriosis in Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:164-8.
- Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, Koltun W, O'Brien C, Jiang P, et al. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2014;21(3):363-71.
- Perricos A, Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(13):1391-7.
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017;377(1):28-40.
- Surrey E, Taylor HS, Giudice L, Lessey BA, Abrao MS, Archer DF, et al. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis: Results From Two Extension Studies. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):147-60.
- Guzick DS, Huang L-S, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568-73.
- Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(6):637-45.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-81.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25(3):633-41.
- Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(3):239-47.
- Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):453-731.
- Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016 Jan-Feb;22(1):70-103.
- Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD011031.
- Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;76(2):75-82.
- Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2016;134(1):3-7.
- Chang M-Y, Hsieh C-L, Shiau C-S, Hsieh T-T, Chiang R-D, Chan C-H. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(5):595-603.
- Ata B, Turkgeldi E, Seyhan A, Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar desiccation. A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):363-72.
- Deckers P, Ribeiro SC, Simões RDS, Miyahara CB da F, Baracat EC. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2018;140(1):11-7.
- Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Hafizi L, Javaheri A. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(5):1015-22.
- Song T, Kim WY, Lee KW, Kim KH. Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolar coagulation versus suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol*. abril de 2015;22(3):415-20.
- Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(11):1773-8.
- Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62(4):696-700.
- Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82(4):878-84.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD001398.
- Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94(7):2536-40.
- Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(6):999-1004.
- Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(5):747-56.
- Riley K, Benton A, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*.2018; pii: S1553-4650(18)30180-8. doi: 10.1016/ j.jmig.2018.03.023. [Epub ahead of print]
- Bourdel N, Chauvet P, Roman H, Pereira B, Somcutian O, Dechelotte PJ, et al. Comparison between resection, bipolar coagulation and Plasmajet®: A preliminary animal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:127-33.
- Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25(8):1949-58.
- Goncalves MO da C, Podgaec S, Dias JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25(3):665-71.
- Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(7):461-70.
- Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc* 2010;24(1):63-7.

57. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Engl 2014;29(3):400-12.
58. de Paula Andres M, Borrelli GM, Kho RM, Abrão MS. The current management of deep endometriosis: a systematic review. Minerva Ginecol 2017;69(6):587-96.
59. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, et al. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. Arch Surg Chic 2009;144(3):234-9; discussion 239.
60. Roman H, Vassilief M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, et al. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. Hum Reprod Oxf Engl 2011;26(2):274-81.
61. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Hum Reprod Update 2015;21(3):329-39.
62. Malzoni M, Di Giovanni A, Exacoustos C, Lannino G, Capece R, Perone C, et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic-Assisted Bowel Segmental Resection for Deep Infiltrating Endometriosis: A Retrospective Cohort Study With Description of Technique. J Minim Invasive Gynecol 2016;23(4):512-25.
63. Roman H, FRIENDS group (French coloRectal Infiltrating ENDometriosis Study group). A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46(2):159-65.
64. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? Fertil Steril 2017;108(6):931-42.
65. Abo C, Roman H, Bridoux V, Huet E, Tuech J-J, Resch B, et al. Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46(1):9-18.
66. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51:102-110
67. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. J Visc Surg 2018; 155 Suppl 1:531-536
68. Roman H, Moatassim-Drissa S, Marty N, Milles M, Vallée A, Desnyder E, et al. Rectal shaving for deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. Fertil Steril 2016;106(6):1438-1445.e2.
69. Roman H, Abo C, Huet E, Bridoux V, Auber M, Oden S, et al. Full-Thickness Disc Excision in Deep Endometriotic Nodules of the Rectum: A Prospective Cohort. Dis Colon Rectum 2015;58(10):957-66.
70. Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Ruffo G, Ceccaroni M, Scambia G, et al. Discoid or segmental rectosigmoid resection for deep infiltrating endometriosis: a case-control study. Fertil Steril 2010;94(2):444-9.
71. Belghiti J, Ballester M, Zilberman S, Thomin A, Zacharopoulou C, Bazot M, et al. Role of protective defunctioning stoma in colorectal resection for endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2014;21(3):472-9.
72. Mabrouk M, Spagnolo E, Raimondo D, D'Errico A, Caprara G, Malvi D, et al. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? Hum Reprod Oxf Engl 2012;27(5):1314-9.
73. Raad J, Sonigo C, Tran C, Sifer C, Durnerin IC, Grynberg M. Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study... and many unresolved questions. Letter to the Editor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018;220:140-1.

II. PACIENTE ASINTOMÁTICA CON DESEO GENÉSICO FUTURO

Una situación clínica menos frecuente es aquella paciente a la que se le diagnostica una endometriosis como hallazgo casual, bien un endometrioma ovárico en el transcurso de una ecografía, bien la presencia de implantes peritoneales en una cirugía por otra causa. Meuleman (1), en un estudio retrospectivo de mujeres infértiles (N=221) sin sospecha de endometriosis ni dolor asociado, halla lesiones en un 50% durante una exploración laparoscópica. El hallazgo casual de lesiones de endometriosis profunda (DIE) no parece probable, ya que esta manifestación de la enfermedad raramente cursa de manera asintomática.

En el caso de una paciente que no tiene deseo genésico inmediato y que presenta una endometriosis asintomática, existe la posibilidad de manejo expectante o de manejo activo, bien médico o quirúrgico. Factores condicionantes de los diferentes abordajes son entre otros, la edad de la paciente, el tamaño y número (unilateral o bilateral) de los endometriomas, la reserva ovárica y la existencia de cirugías previas.

¿Cuáles serían los objetivos en el manejo de estas pacientes?

1. Frenar la progresión de la lesión, evitando la aparición de síntomas y la lesión progresiva del ovario.
2. Preservar/mejorar la fertilidad futura.

II.a. MANEJO EXPECTANTE

Pregunta clínica 33:

¿Se puede plantear el manejo expectante de endometriosis en paciente asintomática con diagnóstico fortuito de endometriosis?

Moen (2), describe una serie de casos (n=196) de mujeres asintomáticas a las que se realiza una ligadura tubárica. De ellas, a 36 se les realizó diagnóstico de endometriosis leve (tipo I-II) (diagnóstico accidental durante la cirugía de planificación familiar) y no se realizó intervención. A los 3-5 años, un cuestionario de dolor recoge una tasa de dolor pélvico del 28% en pacientes controles (sin endometriosis) frente a un 6% de las pacientes con endometriosis. Parece poco probable que la endometriosis asintomática leve evolucione a sintomática.

Apenas existe evidencia de la evolución de las lesiones endometriósicas en población asintomática incluso autores como Templeman (3) se plantean si las lesiones halladas casualmente en población asintomática deben ser consideradas como lesiones endometriósicas.

RECOMENDACIÓN

En caso de hallazgo causal de endometriosis asintomática se podría plantear a las pacientes actitud expectante, ya que la progresión de la enfermedad hacia sintomática no es constante.	DÉBIL	⊕○○○
--	--------------	------

II.b. TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico de la endometriosis implica la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, inhibiendo el estímulo estrogénico que puede activar el desarrollo de las lesiones.

La opción de emplear tratamiento médico en mujeres asintomáticas con diagnóstico de endometriosis y deseo genésico futuro, se podría plantear si dicho tratamiento lograra de alguna manera frenar la evolución de la enfermedad, o mejorar el pronóstico reproductivo.

Pregunta clínica 34:

¿Es eficaz el tratamiento médico para evitar la progresión de la enfermedad en la paciente con endometriosis asintomática?

Es difícil encontrar estudios que valoren la progresión de la enfermedad en pacientes asintomáticas, ya que se requiere visualización de las lesiones para establecer el estadio de la enfermedad tanto en el momento del diagnóstico como en el momento de valorar la progresión tras actuación (tratamiento médico o quirúrgico) o actitud expectante.

La progresión natural de la endometriosis fue valorada en un estudio de 90 mujeres jóvenes y adolescentes (4), con edades comprendidas entre 12 y 24 años con diagnóstico de endometriosis, el 74% de ellas en estadio I de la enfermedad. Estas

pacientes se sometieron a dos laparoscopias y recibieron tratamiento médico para la endometriosis en el intervalo entre las cirugías. Se encontró enfermedad estable en 70% de casos, progresión de la enfermedad en 10% de los casos y regresión de las lesiones en el 20% de los pacientes, independientemente del estadio inicial de endometriosis.

Además, se ha descrito una recurrencia de la endometriosis mayor en pacientes adolescentes que en adultas, por lo que Unger et al (5) aconsejan tratamiento si no hay contraindicaciones en este grupo de pacientes. Tratamiento que podría mantenerse incluso hasta que la paciente busque gestación. Sin embargo, dos revisiones posteriores de endometriosis en adolescentes concluyeron que los datos son limitados en cuanto a la progresión de la enfermedad y dado el diseño retrospectivo de los estudios, determinan que no pueden sacarse conclusiones sobre la efectividad de tratamientos médicos o quirúrgicos para controlar la progresión de la enfermedad en esta población (6,7).

RECOMENDACIÓN

Se deberían utilizar anticonceptivos hormonales como tratamiento médico de primera línea, en ausencia de contraindicaciones, en pacientes asintomáticas con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y de reducir el riesgo de recurrencia, incluso en adolescentes.	FUERTE	⊕⊕⊕○
---	---------------	------

II.c. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los endometriomas están presentes en el 44% de las mujeres con endometriosis, y tienen una repercusión negativa en la fertilidad, con una menor probabilidad de gestación espontánea que las pacientes libres de enfermedad. Su abordaje quirúrgico se indica con el objetivo de mejorar la clínica de dolor, facilitar las técnicas de reproducción asistida, descartar malignidad ante la sospecha ecográfica, o en el caso de un crecimiento rápido de la lesión.

Ante una paciente con deseo genésico futuro y diagnóstico de endometriosis quística asintomática cabe la pregunta sobre si la cirugía es necesaria y si podrían mejorar la fertilidad natural futura.

Pregunta clínica 35:

¿En la mujer asintomática, se debe realizar la cirugía del endometrioma? ¿Y, mejora la probabilidad de embarazo futuro espontáneo?

Evidencia

La presencia del endometrioma en una mujer asintomática no parece afectar la función ovárica ni la posibilidad de gestación espontánea en mujeres jóvenes asintomáticas. Maggiore et al (8) revisan más de 1000 ciclos ovulatorios en 244 mujeres con endometrioma unilateral de 5.3 cm de tamaño medio y describen como la ovulación espontánea ocurría al 50% en el lado afectado o el sano; además, a los 4 años, la tasa de gestación espontánea fue del 43%.

Con respecto a la cirugía del endometrioma, hay que tener en cuenta los riesgos de la intervención, tanto a nivel de posibles complicaciones, como a nivel de pérdida de reserva ovárica. En dos recientes meta-análisis (Muzii 2014(9) y Laursen 2017(10)) en los que se compara la media del RFA antes y después de la cirugía, no se encuentran diferencias (rango de efectos de 0,10 a -2,09). Otros estudios sí concluyen que la cirugía del endometrioma puede reducir la reserva ovárica hasta un 40% (Raffi et al (11), sobre todo en casos de cirugía bilateral (pérdida folicular del 33% en unilaterales y del 44% en bilaterales).

Considerando los riesgos mencionados, la posible depleción folicular, y que la tasa de recidiva de la endometriosis tras cirugía es entre un 11.7 y 30.4% entre 2-5 años de seguimiento (Jones and Sutton, 2002 (12); Koga, 2006 (13), parece razonable mantener una conducta no quirúrgica.

En casos de crecimiento rápido de la lesión o sospecha ecográfica de malignidad en la mujer joven asintomática, se debe valorar la exéresis quirúrgica de la misma, discutiendo con la paciente la posibilidad de preservar su fertilidad antes de la cirugía, especialmente en casos de recidiva o bilateralidad.

RECOMENDACIÓN

No se debe realizar cirugía del endometrioma asintomático por el riesgo de recidivas y a la pérdida de reserva folicular que conlleva la cirugía.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

II.d. VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS

Pregunta clínica 36:

¿Se debe plantear la vitrificación de ovocitos en pacientes que presentan una endometriosis asintomática y deseo genésico futuro? ¿Y bajo qué circunstancias?

Hay que tener en cuenta que en una paciente de estas características lo prioritario es controlar la progresión de la enfermedad (habitualmente con tratamiento médico), sin incurrir en una cirugía que pudiera reducir el recuento de folículos antrales. Se debe informar a la paciente de la influencia de la edad en la reproducción (animando a la paciente a no posponer excesivamente la gestación), e informar de su reserva ovárica. Si bien, cuantificar los folículos antrales puede ser difícil en el contexto de un quiste endometriósico, la determinación de AMH es un buen marcador de densidad folicular también en estas pacientes (14).

Las pacientes con endometriomas que precisen cirugía, deben ser informadas del riesgo que implica la cirugía en su reserva ovárica, y sería oportuno valorar la necesidad/posibilidad de realizar una preservación folicular antes o después de la cirugía, en función de las características propias de esta paciente.

Evidencia

Un trabajo observacional publicado recientemente analiza la vitrificación de ovocitos en pacientes intervenidas de endometrioma ovárico comparado con pacientes no intervenidas de endometrioma ovárico, que presentan una endometriosis sintomática y deseo genésico futuro. En este estudio (15), los autores encuentran un 4.8 ovocitos recuperados menos, 3 ovocitos metafase II menos y 6.6 folículos antrales menos de media en las pacientes con endometrioma que se sometieron a cirugía previa respecto a las que no se intervinieron.

RECOMENDACIONES

En el supuesto de que una paciente asintomática presente una reserva ovárica disminuida o, en aquellas que precisaran una cirugía, máxime si es una recurrencia o es bilateral, se puede recurrir a la opción de vitrificar ovocitos.	Opinión de expertos
No se pueden formular recomendaciones basadas en argumentos de coste-efectividad destinadas a los proveedores de servicios sanitarios ya que no existen datos objetivos publicados.	Opinión de expertos

Bibliografía:

1. Meuleman C1, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. Fertil Steril. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. 2009 Jul;92(1):68-74. doi:0.1016/j.fertnstert.2008.04.056. Epub 2008 Aug 5.
2. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril. 2002 Oct;78(4):773-6.
3. Templeman C: Adolescent endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2012; 24:288
4. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR: The effect of combined surgical medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009; 22:257
5. Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011;24(2):e21-e23
6. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. JPediatr Adolesc Gynecol 2011;24(6):376-379
7. Brosens I, Gordts S, Benagiano G: Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. Hum Reprod 2013; 28:2026.
8. Maggiore LRU, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod. 2015 Feb;30(2):299-307. doi: 10.1093/humrep/deu308. Epub 2014 Nov 28.
9. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 10 de octubre de 2014;29(10):2190-8.
10. Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96(6):727-35.
11. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):3146-54
12. Jones KD, Sutton C. Fertility after laparoscopic surgery for endometriomas. Hum Fertil (Camb). 2002;5(3):117-22. Review.
13. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. Hum Reprod 2006;21(8):2171-4. Epub 2006 Apr 27.
14. Garavaglia E, Sala C, Taccagni G, Traglia M, Barbieri C, Ferrari S, Candiani M, Panina-Bordignon P, Toniolo D. Fertility Preservation in Endometriosis Patients: Anti-Müllerian Hormone Is a Reliable Marker of the Ovarian Follicle Density Front Surg. 2017; 25:4:40. doi: 10.3389/fsurg.2017.00040.
15. Raad J, Sonigo C, Tran C, Sifer C, Durnerin IC, Grynberg M. Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study... and many unresolved questions. Letter to the Editor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 220:140-1.

PARTE 5

Diagnóstico y tratamiento de la paciente con adenomiosis y deseo reproductivo

Diagnóstico y tratamiento de la paciente con adenomiosis y deseo reproductivo

I. EFECTO DE LA ADENOMIOSIS SOBRE LA FERTILIDAD

Introducción

La adenomiosis se define como la invasión del miometrio por parte de células endometriales y estroma, asociada a hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares miometriales. El diagnóstico es histológico.

Se ha sugerido que la adenomiosis podría tener un efecto desfavorable sobre la fertilidad, mediada por diferentes mecanismos etipatogénicos, que incluyen la alteración anatómica de la cavidad uterina y de la unión útero-tubárica, trastornos de la peristalsis tubárica y de la contractilidad miometrial, alteración de la receptividad endometrial y modificación de la producción y eliminación endometrial de radicales libres (1).

Pregunta clínica 37

¿La adenomiosis reduce la probabilidad de gestación espontánea?

Evidencia

La revisión sistemática sobre la asociación entre adenomiosis y trastorno de la fertilidad publicada en 2012 por Maheshwari (2) incluyó como objetivo el análisis del efecto de la adenomiosis sobre probabilidad de gestación espontánea. Este apartado no pudo ser abordado por inexistencia de estudios al respecto. Las búsquedas extensivas realizadas para la redacción de la presente Guía no han identificado ningún estudio previo ni posterior a citada publicación que resulte apropiado para responder la pregunta clínica.

Pregunta clínica 38

¿La adenomiosis reduce la efectividad de la FIV?

Evidencia:

El primer metanálisis sobre esta cuestión, publicado por Vercellini en 2014 (3), evaluó el efecto de la adenomiosis sobre la FIV, por medio del análisis conjunto de nueve estudios primarios (cuatro estudios de cohorte prospectivos y cinco retrospectivos). La adenomiosis fue diagnosticada por medio de resonancia nuclear magnética, ecografía transvaginal o ambas, y los resultados considerados fueron frecuencia de gestación clínica por paciente tratada y por ciclo, y frecuencia de aborto. La presencia de adenomiosis se asoció a una reducción de la frecuencia de gestación tras FIV (40,5% vs 49,8%; $p < 0,05$). El rango de RR de los estudios individuales fue de 0,37 (IC 95%: 0,15-0,92) a 1,20 (IC 95%: 0,58-2,45), y el RR global de gestación clínica estimado fue de 0,77 (IC 95%: 0,25-0,95), aunque esta estimación se vio afectada por una heterogeneidad estadística significativa. Respecto a la frecuencia de gestación clínica por ciclo, valorada a través de estudios con elevada heterogeneidad, el RR fue 0,71 (IC 95%: 0,51-0,98). Finalmente, las pacientes con adenomiosis presentaron un RR de aborto de 2,12 (IC 95%: 1,20-3,35), si bien la heterogeneidad entre estudios resultó significativa, por lo que la validez de estimador conjunto del efecto es limitada. El rango de RR para aborto de los estudios primarios que valoraron este desenlace quedó comprendido entre 0,57 (IC 95%: 0,15-2,17) a 18 (IC 95%: 4,08-79,47).

El estudio de Vercellini aporta también varios subanálisis según tipos de pacientes, tratamientos o diseños del estudio. Al segregar los estudios por tipo de análogo GnRH utilizado en el tratamiento de FIV, la reducción de la frecuencia de gestación se mantuvo en las pacientes que recibieron protocolo corto de agonista GnRH o de antagonista (RR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,88), mientras que no se observó en las pacientes tratadas con protocolo largo de agonistas (RR: 1,05; IC 95%: 0,75-1,48) o con protocolo no conocido (RR: 0,69; IC 95%: 0,21-2,25).

El subanálisis por técnica de diagnóstico de la adenomiosis reveló que el efecto desfavorable sobre la frecuencia de gestación se mantenía al considerar los dos estudios que identificaron la adenomiosis mediante resonancia magnética (RR: 0,40; IC 95%: 0,25-0,64), pero no en el análisis conjunto de los estudios con diagnóstico ecográfico del trastorno (RR: 0,84; IC 95%: 0,68-1,04).

Respecto al subanálisis según la direccionalidad temporal de los estudios, el efecto sobre gestación estimado mantuvo la significación estadística al considerar los estudios prospectivos (RR: 0,55; IC 95%: 0,32-0,96), y en cambio no se detectó en los retrospectivos (RR: 0,84; IC 95%: 0,67-1,06). Hay que subrayar que todos los subanálisis se vieron afectados por niveles elevados de heterogeneidad estadística, lo que limita la validez de las estimaciones.

El segundo metaanálisis de interés, publicado en 2017 (4), añade otros cuatro estudios realizados en pacientes intervenidas por adenomiosis y endometriosis profunda asociada, de las cuales sólo una parte fue tratada con FIV. En éstas últimas, la adenomiosis se asoció a una reducción de la frecuencia de gestación clínica por paciente (RR: 0,79; IC 95%: 0,67-0,94). El RR conjunto derivado de los estudios de cohortes sustenta la existencia de efecto (RR: 0,71; IC 95%: 0,61-0,82), mientras que el estimado a partir de los estudios de casos y controles, menos numerosos, no lo reconoce (RR: 1,01; IC 95%: 0,79-1,29). Nuevamente, todas las estimaciones se vieron afectadas por heterogeneidad estadística elevada.

En relación con la probabilidad de obtener nacido vivo mediante FIV, el metaanálisis de Dueholm reconoce un claro efecto desfavorable asociado a la presencia de adenomiosis (RR: 0,69; IC 95%: 0,56-0,85). También se identificó mayor frecuencia de aborto en gestaciones obtenidas por FIV: las pacientes con adenomiosis presentaron un RR global de 1,98 (IC 95%: 1,13-3,45), que mantuvo su significación cuando el efecto se estimó por tipo de estudio (cohortes: RR: 1,83; IC 95%: 1,26-2,66; casos y controles: RR: 1,58; IC 95%: 1,03-2,42). Por último, el metaanálisis estima mayor riesgo de aborto incluso en pacientes con adenomiosis tratadas con recepción de ovocitos (RR: 2,01; IC 95%: 1,29; 3,12), a partir de los resultados del estudio de Martínez Conejero (5).

La tercera revisión metaanalítica ha sido publicada por Younes muy recientemente (6), y estima que en las pacientes con adenomiosis se ve reducida la frecuencia de implantación embrionaria (OR: 0,55; IC 95%: 0,49-0,88), de embarazo clínico por ciclo (OR: 0,73; IC 95%: 0,60-0,90) y por transferencia embrionaria (OR: 0,71; IC 95%: 0,61-0,93), de gestación evolutiva (OR: 0,64; IC 95%: 0,48-0,86) y de nacido vivo (OR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,82). Las pacientes con adenomiosis presentaron además un notable incremento del riesgo de aborto (OR: 2,20; IC 95%: 1,53-3,15). Este metaanálisis aporta un subanálisis del efecto según el tipo de lesión, que se basa en los dos estudios primarios que contemplan esta comparación. El efecto global estimado no sustenta diferentes magnitudes de efecto comparando la influencia de la adenomiosis focal con la de la adenomiosis difusa (OR: 1,36; IC 95%: 0,67-2,75).

El efecto de la adenomiosis sobre implantación y aborto precoz también ha sido estudiado por medio del modelo biológico de la donación de ovocitos en un estudio español ya mencionado (5), que comparó el resultado de la FIV en grupos de receptoras de ovocitos con adenomiosis, con endometriosis sin adenomiosis ecográficamente visible, y controles sin adenomiosis ni endometriosis. Las frecuencias de gestación clínica por ciclo y de implantación embrionaria resultaron similares, mientras que la de aborto fue significativamente superior en el grupo de pacientes con adenomiosis (13,1%) en comparación con los otros dos (6,1% y 7,2%). Este hecho tuvo repercusión en la frecuencia de gestación a término por ciclo de ovodonación, que también resultó menor en el grupo de pacientes con adenomiosis (26,8% frente a 38,0% y 37,1%; $p < 0,05$).

La asociación entre la presencia de signos de adenomiosis en las pruebas de imagen y el pronóstico reproductivo en FIV también ha sido estudiada aplicando la ecografía 3D. Puente estudio una serie de 1015 pacientes infértiles con indicación de FIV-TE en las que se realizó ecografía uterina 3D antes de iniciar el tratamiento (7). La detección de signos de adenomiosis en la ecografía 3D fue más frecuente en pacientes con antecedentes de pérdida gestacional recurrente (38,2 % vs 22,3 %; $p < 0,005$) y de fracaso previo de FIV (34,7% vs 24,7%; $p < 0,0001$).

La utilidad del espesor de la zona de transición endometriometrial (*junctional zone; JZ*) para estimar la magnitud del efecto de la adenomiosis sobre el resultado de la FIV ha sido objeto de interés para varios autores (8, 9). El estudio de Piver concluyó que la presencia de una JZ con espesor máximo (*JZmax*) mayor de 10 mm se asociaba a reducción de la frecuencia de gestación en pacientes con adenomiosis, en comparación con las que presentaban *JZmax* menores a 10 mm (16%, 5% y 45% respectivamente), por lo que propone incorporar esta medición al estudio de fallo de implantación recurrente (8).

El mismo grupo de investigadores ha publicado posteriormente un estudio que evalúa prospectivamente el efecto del espesor de la JZ sobre el resultado de la FIV en pacientes infértiles (9). Sus resultados describen una clara correlación con la frecuencia de fallo de implantación, que se observó en el 95% de las pacientes con espesor máximo (*JZmax*) superior a 10 mm o diferencia entre espesor mínimo y máximo (*JZdif*) superior a 7 mm, mientras que apareció en el 35% de las pacientes con JZ con dimensiones menores que las mencionadas. Este efecto fue independiente de la edad y de la causa de la infertilidad.

RECOMENDACIÓN

La presencia de adenomiosis constatada, o su sospecha firme por hallazgos sugestivos obtenidos por ecografía transvaginal o resonancia magnética, debe considerarse un factor de riesgo para la obtención de gestación clínica mediante FIV, ya que reduce la probabilidad de gestación clínica y nacido vivo, y aumenta la de aborto precoz.	FUERTE	⊕⊕○○
La medición del espesor de la zona de transición endometriometrial (junction zone) en pacientes con fallo recurrente de implantación embrionaria en FIV no ha sido suficientemente validada para la detección de adenomiosis sin expresión morfológica clara, por lo que no debe ofrecerse como parte de la evaluación pronóstica de estas pacientes.	FUERTE	⊕○○○

Bibliografía:

1. Soave I, Wenger JM, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):839-49.
2. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):374-92.
3. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):704-13.
4. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):715-26.
5. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montsinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2011;96(4):943-50.
6. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):483-90.e3.
7. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):60.
8. Piver P. [Uterine factors limiting ART coverage]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34(7 Pt 2):5S30-5S3.
9. Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynecol Res* 2010;36(3):611-8.

II. ADENOMIOSIS. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

A pesar de que, basado en la definición, el diagnóstico de certeza de adenomiosis es histológico, tanto en infertilidad como en la mayor parte de situaciones clínicas el diagnóstico puede y debe realizarse mediante métodos de imagen, ya que no se dispone de confirmación histológica en la mayoría de los casos. Esta es la razón por la que escasean los estudios recientes que correlacionen los criterios ecográficos con el diagnóstico histológico final.

La resonancia magnética nuclear (RMN) se considera la prueba de imagen más precisa en el diagnóstico, si bien hay pocos trabajos que correlacionan la RMN con la histología.

La ecografía presenta una buena correlación tanto con la resonancia magnética nuclear (1) como con la histología(2). La descripción de los criterios ecográficos está bien establecida(3,4) y se detalla en el Anexo 6. No existe un consenso claro acerca del número de criterios necesarios (uno o varios) para el diagnóstico de adenomiosis (3,5). Estos criterios han mostrado tener una buena reproducibilidad(6).

Pregunta clínica 39

¿Qué rendimiento diagnóstico aportan los distintos criterios ecográficos descritos en la adenomiosis?

Se analizan los estudios que correlacionan los hallazgos ecográficos con el estudio histológico final en pacientes con sospecha ecográfica de adenomiosis.

La revisión más reciente encontrada (7) analiza un total de 8 estudios con correlación ecografía-histología y encuentra una sensibilidad y una especificidad de 83.8% y 63.9%, respectivamente cuando combina todos los criterios diagnósticos. El hallazgo de heterogeneidad miometrial fue el más sensible (86.0%) mientras que la presencia de un útero globuloso fue el más específico (78.1%). Si añadimos los criterios ecográficos descritos con ecografía 3D obtenemos una sensibilidad y una especificidad de 86% y 56%, respectivamente. Si se emplea Doppler color en el diagnóstico de diferencial de adenomiosis y mioma se obtiene una elevada sensibilidad y especificidad (95.6% y 93.4% respectivamente), con escasa evidencia al respecto. Si añadimos a los criterios ecográficos la presencia del denominado "question mark(8), obtenemos una sensibilidad y una especificidad de 92% y 88%, respectivamente, si bien son datos de un único estudio que deben validarse.

Evidencia

Con relación a la RMN hay que señalar que, a pesar de aceptarse como la mejor prueba diagnóstica, los trabajos que encontraron esta correlación son antiguos y probablemente si se dispusiera de algún estudio reciente, con una tecnología más moderna, el rendimiento diagnóstico sería superior.

RECOMENDACIONES

En una paciente que consulte por dismenorrea o hipermenorrea o siempre que existan factores de riesgo de presentar adenomiosis se debe ofrecer una exploración ecográfica que permita sospechar esta patología de forma fiable.	FUERTE	⊕⊕○○
La ecografía debería emplearse como primer escalón diagnóstico en el estudio de la adenomiosis. La RMN debe reservarse para aquellos casos que ofrezcan dudas o exista otro tipo de patología (miomas sobre todo) que pueda dificultar el diagnóstico ecográfico.	DÉBIL	⊕○○○

Bibliografía:

1. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 1374–84
2. Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, LaMonica R, Proffer A, Zupi E, Luciano AA. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:803–10
3. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod* 2012;27:3432–3439
4. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installe AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 284–298.
5. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 ;96(6):715-726.
6. Puente JM, Alcázar JL, Martínez Ten P, Bermejo C, Troncoso MT, García Velasco JA. Interobserver agreement in the study of 2D and 3D sonographic criteria for adenomyosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2017 Vol 9 n3 DOI:10.5301
7. Andres P, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018 Feb;25(2):257-264
8. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G, et al. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:126–127
9. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod*. 2014;29:964–77.

III. TRATAMIENTO DE LA ADENOMIOSIS EN LA PACIENTE CON DESEO REPRODUCTIVO

Introducción

Entre las opciones terapéuticas para la adenomiosis en la mujer con deseo reproductivo e infertilidad o con fertilidad no probada se han barajado tratamientos médicos, quirúrgicos, con técnicas ablativas no escisionales o con diferentes combinaciones de los anteriores.

Existe mucha controversia sobre la posibilidad de que estos tratamientos previos en pacientes con deseo reproductivo mejoren la fertilidad. La ausencia de estudios aleatorizados no permite establecer indicaciones claras, lo que dificulta la elección de la modalidad terapéutica más adecuada para cada tipo de adenomiosis y su individualización en pacientes concretas.

III.a. TRATAMIENTO MÉDICO

Pregunta clínica 40

¿El tratamiento médico de la adenomiosis mejora el pronóstico reproductivo en pacientes que desean gestación por fertilidad natural o que van a recibir tratamiento con FIV?

Evidencia:

El concepto actual es que la adenomiosis reduce la frecuencia de gestación y aumenta la de aborto (1,2). Los mecanismos causales no son completamente conocidos, pero se han propuesto varias hipótesis que justificarían el uso de agentes con acción antigonadotropa, como los agonistas GnRH, los gestágenos o el danazol (3).

Los fármacos más estudiados han sido los análogos de la GnRH, sobre cuyo uso no existen estudios de intervención aleatorizados, sino que toda la evidencia proviene de estudios observacionales. Se ha postulado que los análogos de la GnRH mejorarían la fertilidad mejorando la receptividad endometrial (4). Las primeras publicaciones sobre su efecto informaron de la obtención de sendas gestaciones espontáneas de dos mujeres con adenomiosis severa, después de cinco y seis meses de tratamiento con acetato de leuprolide (5,6). En algunas series de casos posteriores, se aplica el tratamiento combinado con agonistas antes y después de la cirugía, lo que produjo buenos resultados reproductivos (4,7,8).

Una de las series más amplias, procedente de una encuesta retrospectiva multicéntrica y constituida por 535 pacientes japonesas con adenomiosis e infertilidad, parte de las cuales fueron tratadas con FIV, describió los resultados gestacionales obtenidos tras aplicar distintas conductas en el tratamiento de la adenomiosis (9). En 361 pacientes no se realizó ningún tratamiento, 85 recibieron tratamiento médico (67 agonistas de la GnRH, anticonceptivos en 12, Danazol en 7 y Dienogest en 4), y en otras 89 se realizó cirugía conservadora. No se encontraron diferencias en la frecuencia de gestación ni de aborto al comparar los tres grupos. Tampoco hubo diferencia en la frecuencia de gestación entre pacientes que fueron tratadas con FIV y las no tratadas. Se realizó un subanálisis en función del tipo de adenomiosis, que sólo encontró diferencias significativas en la frecuencia de aborto entre aquellas pacientes sometidas a cirugía o a tratamiento médico por adenomiosis focal (0% tras tratamiento quirúrgico, 29% sin tratamiento y 15,4% con tratamiento médico). La localización topográfica de la lesión tampoco se asoció a diferencias en los resultados gestacionales (9).

En otro análisis de una cohorte retrospectiva de 339 pacientes con adenomiosis (10), el uso de agonistas de la GnRH demostró ser eficaz en ciclos de criotransferencia, mejorando de forma significativa la frecuencia de gestación clínica (51,3% vs 24,8%; $p=0,04$), de gestación evolutiva (48,91% vs 21,38%; $p=0,02$) y el porcentaje de implantación (32,5% vs 16,0%; $p<0,01$). Otra revisión de 241 pacientes con adenomiosis tratadas con ciclos de FIV con TE en fresco o con criotransferencia, concluye que el uso de goserelina en los 2-3 meses previos a la transferencia no mejoró los resultados gestacionales en los ciclos en fresco, pero sí los ciclos de criotransferencia (11).

El metaanálisis de Younes (2) incluyó cuatro estudios retrospectivos que valoraban el efecto la combinación de tratamiento médico y quirúrgico. El resultado primario fue la frecuencia de gestación, mientras que los secundarios fueron frecuencia de implantación, de aborto, de gestación evolutiva, de nacido vivo y de gestación ectópica. El tratamiento combinado incrementó la frecuencia de embarazo (OR 6.22, 95% CI 2.34–16.54), si bien el efecto se estima considerando un número de pacientes muy escaso, como reflejan los amplios intervalos de confianza (12,13). Younes analiza también los resultados gestacionales en pacientes de FIV tratadas previamente con agonista de larga duración, en comparación con pacientes no tratadas con agonista, y que recibieron transferencia en fresco o criotransferencia. En los dos estudios, el pretratamiento de larga duración con agonista resultó ser beneficioso (10,11).

Las limitaciones de este metaanálisis derivan del número y diseño de los estudios primarios metaanalizados, que son escasos, retrospectivos, orientados a objetivos diferentes, y mayoritariamente no controlados, o con grupos control discutibles. No se consideran además posibles sesgos ni factores modificadores de efecto, y las poblaciones estudiadas son muy heterogéneas. Además, los resultados no son consistentes, y los contrastes se realizan sobre muestras pequeñas y adolecen de poder estadístico.

RECOMENDACIONES

El tratamiento con agonistas de la GnRH, aunque podría tener beneficio, en ausencia de estudios concluyentes hasta la fecha, no debería utilizarse como terapia única con el objetivo de mejorar la fertilidad en pacientes con adenomiosis.	DÉBIL	⊕○○○
No pueden formularse recomendaciones sobre el uso de fármacos alternativos para la mejora de la fertilidad en pacientes con adenomiosis.	Opinión de expertos	

III.b. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR

El objetivo del tratamiento quirúrgico conservador de la adenomiosis es la escisión de la mayor parte del tejido adenomiótico, preservando en lo posible el miometrio no afecto y la anatomía de la cavidad endometrial (14). Puesto que no suele existir un límite neto entre las lesiones de adenomiosis y el miometrio normal, todo tratamiento de exéresis de la adenomiosis conlleva la resección de miometrio sano. En la cirugía de la adenomiosis de cualquier variedad lesional, la mayor radicalidad de la resección se asocia con mejor control de los síntomas y menor riesgo de recurrencia, pero este principio debe conciliarse con la necesidad de preservar un útero funcionalmente apto en pacientes con deseo genésico.

Las alternativas de tratamiento quirúrgico conservador de la adenomiosis han proliferado durante los últimos años, gracias en parte al advenimiento y generalización de las técnicas de abordaje mínimamente invasivo. Siguiendo la clasificación propuesta por Grimbizis (15), las modalidades técnicas aplicadas en pacientes con deseo de fertilidad son las siguientes:

- a) Escisión completa de adenomiomas focales (adenomiomectomía total)
 - Técnica clásica
 - Reconstrucción con sutura en U de la pared uterina
 - Reconstrucción con colgajos miometriales superpuestos
 - Reconstrucción con triple colgajo
- b) Citorreducción (adenomiomectomía parcial)
 - Técnica clásica
 - Incisión transversa en H
 - Resección en cuña de la pared uterina
 - Disección asimétrica del útero
 - Escisión vaginal asistida por laparoscopia
- c) Técnicas no escisionales o combinadas
 - Ablación térmica de adenomiosis focal:
 - i. Con ultrasonido de alta intensidad
 - ii. Con radiofrecuencia
 - Embolización arterial uterina
 - Técnicas laparoscópicas no escisionales:
 - i. Electrocoagulación miometrial laparoscópica
 - ii. Ligadura laparoscópica de arterias uterinas
 - Combinación de escisión laparoscópica con embolización de arterias uterinas
 - Esclerosis de adenomiomas quísticos con infiltración intralesional de etanol

Pregunta clínica 41

¿Debe usarse la cirugía conservadora de la adenomiosis para mejorar el pronóstico de fertilidad?

1. Adenomiomectomía (escisión de adenomiosis focal)

La revisión de Grimbizis recoge los resultados de nueve estudios sobre escisión completa de adenomiomas focales por medio de diferentes técnicas (15), y que son en su totalidad series de casos o informes sobre caso único. Este autor realiza un subanálisis de los resultados obtenidos en pacientes con deseo gestacional, de las que gestaron el 60,5%. Entre las gestantes tras la cirugía, la frecuencia de parto fue del 83,1%.

Con posterioridad a la publicación de la revisión de Grimbizis, los estudios más relevantes sobre tratamiento de adenomiosis focal publicados hasta 2017 han sido resumidos por una revisión cualitativa de reciente aparición (16). El rendimiento global

de las técnicas de resección de adenomiomas focales fue del 49,1% en frecuencia de gestación, 38,6% de nacido vivo y 27,6% de aborto.

2. Citorreducción adenomiometrial (escisión de adenomiosis difusa)

Este procedimiento se aplica en las lesiones de adenomiosis difusa y nodular, con intención de reducir la carga lesional, aunque su eliminación completa es impracticable en la mayor parte de los casos. La revisión de Grimbizis recoge los resultados de 3 estudios de cohortes de pacientes tratadas con citorreducción de adenomiosis difusa por vía laparotómica o laparoscópica. Considerando conjuntamente los estudios referidos a pacientes con deseo gestacional, se describe una frecuencia de gestación del 46,9% y de parto de nacido vivo del 73,3% de las gestantes.

La revisión de Tan, que comprende mayor número de estudios y de publicaciones más recientes, describe una frecuencia del 38,5% de gestación tras el tratamiento quirúrgico de la adenomiosis difusa, y frecuencias de nacido vivo y de aborto del 31,3% y del 16,2% respectivamente (16).

3. Adenomiomectomía y/o citorreducción adenomiometrial

Varios autores han estimado el efecto de la cirugía de escisión de la adenomiosis focal y difusa sin distinguir entre ambas o considerando casos en las que se practicaron conjuntamente. Las variables de resultado valoradas han sido la frecuencia de gestación espontánea, la frecuencia de gestación derivada de tratamientos de reproducción asistida (generalmente FIV) o la acumulación de ambas.

Younes reúne en una revisión cualitativa un total de 27 estudios, de los que 11 aportan datos sobre fertilidad posterior a la intervención. Considerando en conjunto los estudios que realizaron cirugía de adenomiosis focal y/o difusa, las frecuencias de gestación clínica variaron entre el 25% y el 100%, y las de nacido vivo entre el 32% y el 100%. Atendiendo al grado de resección, estos autores refieren una frecuencia global de gestación del 100% en el subgrupo de pacientes con resección completa frente al 50% en las pacientes con cirugía incompleta. Esta revisión no contiene un metaanálisis cuantitativo porque los estudios son considerablemente heterogéneos en relación con el tamaño muestral, con el tipo de técnica aplicada y con la adición o no de tratamiento médico o de técnicas de reproducción asistida (17).

4. Resección histeroscópica de adenomiomas quísticos o polipoides

La histeroscopia se ha aplicado al tratamiento de dos modalidades específicas de adenomiosis en pacientes con deseo reproductivo: los adenomiomas quísticos y los adenomiomas polipoides atípicos.

La **adenomiosis quística** es una forma específica de adenomiosis focal, que se identifica más frecuentemente en pacientes adolescentes y en la edad adulta precoz (18). La histeroscopia ha sido propuesta como abordaje mínimamente invasivo para el tratamiento de adenomiomas quísticos en pacientes sintomáticas que manifiestan deseo gestacional (19). Los adenomiomas quísticos pueden presentar diversas morfologías histeroscópicas, que comprenden protuberancias similares a miomas submucosos, áreas poco prominentes con alteraciones de la vascularización o con fibrosis del endometrio suprayacente, o incluso ser completamente inaparentes (19), por lo que la combinación entre ecografía e histeroscopia puede ser útil para su localización (20). El tratamiento propuesto para estas lesiones es el drenaje histeroscópico de los adenomiomas y la coagulación de la superficie interna de su cavidad. Este abordaje podría ser útil en pacientes con adenomiomas quísticos sin lesiones de adenomiosis difusa asociada, y localizados en los dos tercios internos del espesor miometrial, ya que el tratamiento escisional de los adenomiomas quísticos cercanos a la serosa es más seguro mediante laparoscopia (20). Las publicaciones posteriores sobre esta modalidad de tratamiento son informes sobre casos aislados o series de casos muy limitadas (21-23).

El **adenomioma polipoide atípico** (APA) es una entidad rara descrita por primera vez en 1981 (24), y de la que se han publicado hasta la actualidad menos de 300 casos. Esta lesión está constituida por glándulas endometriales con signos de atipia celular en combinación con un componente mesenquimal de estructura fibromixoide (25), y puede no tener expresión histeroscópica. Esta lesión fue considerada benigna, hasta que la acumulación de casos ha puesto de manifiesto su elevada tendencia a la recurrencia postoperatoria, observada en casi un tercio de los casos, y su posible degeneración en adenocarcinoma de endometrio (descrita en el 8% de los casos) (26). Se detecta más frecuentemente en pacientes en edad reproductiva, lo que ha inducido a buscar tratamientos que permitan conservar la fertilidad. Desde la primera descripción del tratamiento histeroscópico del APA (27), se han publicado series e informes de casos aislados sobre este procedimiento. Los principios del tratamiento histeroscópico incluyen la escisión de las lesiones de adenomiosis polipoide y del miometrio subyacente, la exéresis del endometrio adyacente, y la realización de biopsias endometriales múltiples en áreas de aspecto normal (28).

La serie más amplia sobre tratamiento histeroscópico del APA ha sido publicada por Chiyoda en 2018 (29), y reúne 35 casos de pacientes tratadas con resección histeroscópica y con seguimiento posterior cuya mediana fue de 34 meses. La edad media de las pacientes fue 35 años (rango: 23-43 años) y la mediana del diámetro lesional de 22 mm (rango: 9-51 mm). Se observó recurrencia en 19 casos (54,2%), segunda recurrencia en 11, tercera recurrencia en 7 y cuarta recurrencia en 3 pacientes. El intervalo libre de enfermedad tras las sucesivas resecciones fue de 12,4, 15,3, 10,5, y 10,9 meses respectivamente. Se observó progresión de las lesiones a adenocarcinoma endometrial en 7 (20%) pacientes. Seis de las 35 pacientes lograron gestar, y 4 obtuvieron nacidos vivos.

En las pacientes intervenidas se aconseja un seguimiento postoperatorio exhaustivo. El tratamiento adyuvante con dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona se puede indicar ante la aparición endometrio atípico, o como terapia adyuvante sistemática (25). El tratamiento a largo plazo con medroxiprogesterona podría ser eficaz en el retardo de las recurrencias, lo que reviste gran interés para los casos de diagnóstico de la enfermedad en edades reproductivas tempranas (30,31)

RECOMENDACIÓN

La cirugía conservadora de la adenomiosis no debe ofrecerse como tratamiento de primera línea para mejorar la fertilidad en las pacientes con deseo reproductivo o infertilidad, ya que las pruebas sobre su efectividad y seguridad son insuficientes. La intervención de la adenomiosis con este fin podría indicarse en pacientes que presenten clínica asociada y refractaria a tratamiento médico, o tras fracasos repetidos de tratamientos de reproducción asistida, valorando individualmente la relación riesgo-beneficio.	FUERTE	⊕○○○
---	---------------	------

III.c TRATAMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO

Pregunta clínica 41

¿Debe asociarse tratamiento médico a la cirugía conservadora de la adenomiosis para mejorar la fertilidad?

La modalidad de tratamiento combinado más habitualmente aplicada en pacientes con deseo genésico ha sido adición de terapia con análogos agonistas de la GnRH a la cirugía. Varios estudios observacionales han descrito la efectividad del tratamiento combinado con agonistas GnRH y cirugía (Ozaki 1999, Wang 2009, Al-Jama 2011, Huang 2012, Chang 2013, Chong 2016).

Como se ha mencionado, el efecto de la combinación de tratamiento con agonistas sobre la fertilidad natural fue motivo de un subanálisis específico en el metaanálisis de Younes (2). La combinación de cirugía y agonistas se asoció a mayor frecuencia de gestación espontánea, en comparación con los agonistas como único tratamiento (OR: 6,22; IC 95%: 2,34-16,54). Este efecto fue estimado considerando dos estudios observacionales realizados sobre muestras pequeñas, y en consecuencia debe ser interpretado con cautela a pesar de su magnitud.

El tratamiento con agonistas de la GnRH asociado a la cirugía destinado a mejorar la fertilidad natural o mediante tratamientos de reproducción asistida no debería mantenerse a largo plazo, ya que, además de reducirse su seguridad, retrasaría de forma no deseable la obtención de gestación (Dueholm 2017).

RECOMENDACIÓN

El tratamiento con agonista de la GnRH asociado a la cirugía conservadora puede usarse para mejorar la fertilidad natural o tras FIV, aunque la calidad de las pruebas disponibles no permiten recomendar esta conducta de forma sistemática.	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

III.d. TÉCNICAS NO ESCISIONALES (NECROSIS TÉRMICA O ISQUÉMICA)

Pregunta clínica 42

¿Deben usarse las técnicas de tratamiento no escisional de la adenomiosis en las pacientes con deseo reproductivo?

1. Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU)

El tratamiento con ultrasonido de alta intensidad focalizado (*High Intensity Focused Ultrasound; HIFU*) es una de las técnicas de tratamiento ablativo conservador más recientemente introducidas (32). Su efecto consiste en la termocoagulación focal de las lesiones de adenomiosis, previamente localizadas por medio de resonancia nuclear magnética o ecografía (33-35), y puede considerarse una modalidad de tratamiento mínimamente invasivo aplicable a pacientes con deseo de conservar el útero.

Los estudios sobre la efectividad y seguridad del HIFU como tratamiento de la adenomiosis se han realizado principalmente en pacientes sintomáticas, que en general habían completado su deseo gestacional antes del tratamiento (36). Los datos sobre la utilidad del HIFU en el tratamiento de la adenomiosis en pacientes con deseo reproductivo son más recientes (37) y escasos (38).

La publicación más relevante, de la que es autor Zhou (39), consiste en el seguimiento de una serie retrospectiva de 68 pacientes con adenomiosis sintomática y deseo gestacional tratadas con HIFU con el fin de describir su evolución reproductiva posterior. El 60% de las mismas había experimentado resultados gestacionales adversos, y el 43% tenían antecedente de uno o más abortos espontáneos previos. El 88% de las pacientes gestó espontáneamente entre 1-31 meses tras la ablación mediante HIFU (mediana: 10 meses). De las 54 pacientes gestantes, 21 lograron nacidos vivos sanos (31,8% de las pacientes tratadas y 38,8% de las gestantes), y registraron 20 abortos espontáneos (37% de las gestaciones). La frecuencia de aborto no fue inferior a la observada en las pacientes antes del tratamiento (37% vs 43%; $p>0,05$), aunque el estudio carece de potencia para concluir sobre esta comparación. En las pacientes con gestación evolutiva no se produjeron accidentes obstétricos graves, como rotura uterina o desprendimiento placentario. Al comparar las pacientes con gestación evolutiva con las que experimentaron aborto, no se observaron diferencias en edad, duración de los síntomas, tamaño de las lesiones, volumen uterino tras el tratamiento con HIFU o puntuaciones en las escalas de dolor y menorragia antes y después de la intervención. Los efectos beneficiosos de la ablación ultrasónica de la adenomiosis sobre el dolor pélvico y la menorragia se mantuvieron tras la gestación.

Los estudios disponibles sobre el efecto del HIFU sobre la reserva ovárica, que podría resultar afectada en caso de una exposición accidental indirecta a la hipertermia, no han hallado diferencias en los niveles de AMH previos y posteriores a la exposición uterina a HIFU (40, 41)

Aunque este procedimiento podría consolidarse en el futuro como alternativa compatible con la conservación del útero y de la fertilidad potencial, se precisan más estudios para establecer su seguridad (42)

2. Embolización arterial

La embolización de las arterias uterinas se ha aplicado al tratamiento de la adenomiosis sintomática por presencia de dismenorrea y/o menorragia. Se han publicado dos metaanálisis sobre el uso del procedimiento en estas indicaciones (43, 44). La efectividad del tratamiento en el control de los síntomas depende del grado de necrosis de las lesiones y del miometrio circundante que sea capaz de producir la isquemia subsiguiente a la embolización. A este respecto, se ha estimado que se precisa la necrosis isquémica de más del 33% del volumen uterino para lograr un control adecuado de los síntomas (45, 46). Aunque la amenorrea definitiva tras la embolización afecta a menos de un 7% de las pacientes tratadas y su aparición se concentra en mayores de 40 años (44), la extensión de la necrosis miometrial que se requiere para el control de los síntomas impide considerar este procedimiento como técnica de elección en pacientes con deseos de fertilidad futura.

El efecto de la embolización arterial sobre la fertilidad posterior se ha estudiado en el contexto de la aplicación de este procedimiento para el tratamiento de los miomas uterinos. Uno de los primeros metaanálisis orientados a esta cuestión fue publicado por Homer en 2010 (47). Según este estudio, el riesgo de aborto fue superior en pacientes con miomas tratados con embolización arterial (32,5%) en comparación con pacientes similares en edad y en tamaño y localización de miomas sin tratamiento (16,5%) (OR: 2,8; IC 95%: 2,0-3,8). El segundo estudio metanalítico fue elaborado por Gupta para la Cochrane Collaboration. Esta revisión, igualmente centrada en estudios sobre tratamiento de los miomas, halló evidencias escasas y de baja calidad sobre el riesgo de aborto en comparación con la miomectomía (48). Los autores afirman que existen pruebas de baja calidad que sugieren que la miomectomía se asocia a mejores resultados que la embolización en términos de frecuencia de nacido vivo y de gestación posterior. Estos resultados proceden del análisis de un subgrupo específico y, en cualquier caso, constituyen pruebas indirectas para evaluar la seguridad del tratamiento de la adenomiosis (42).

La información concerniente a la potencial repercusión de embolización sobre la reserva ovárica procede también de estudios referidos al tratamiento de los miomas. Los estudios más recientes utilizan la comparación entre los niveles de AMH previos y posteriores a la embolización como principal estimador del efecto. Aunque se ha descrito una reducción de los niveles iniciales de AMH tras la embolización, parece que la edad y el nivel de reserva inicial modulan el efecto final (50, 51), aunque se precisan estudios con un buen control de sesgos para obtener conclusiones.

3. Electrocoagulación miometrial laparoscópica

La electrocoagulación miometrial perlaparoscópica es una técnica de termoablación que se ha aplicado tanto al tratamiento de la adenomiosis circunscrita como difusa en pacientes con deseo de preservación uterina, aunque el número de estudios publicados al respecto es escaso. En un estudio de prueba de concepto, Phillips aplicó el tratamiento de ablación de la adenomiosis por medio de coagulación miometrial laparoscópica a 10 pacientes, y observó reducción del volumen uterino muy superior a la obtenida con tratamiento previo con tres meses de agonistas de la GnRH (52), aunque no registró datos sobre el devenir reproductivo posterior de las pacientes. Un estudio posterior más amplio observó una reducción relevante del volumen uterino, y una mejoría sustancial de la calidad de vida 12 meses después de aplicar coagulación unipolar miometrial para la ablación térmica de los adenomiomas (53), pero tampoco aportó datos sobre fertilidad posterior a la intervención.

Con respecto a la seguridad del procedimiento, el riesgo de rotura uterina asociada a al adelgazamiento y a la fibrosis uterina generada por la electrocoagulación se considera no ha sido suficientemente evaluado (38), aunque se ha publicado casos aislados de rotura uterina en pacientes tratadas por este procedimiento (54). Otras complicaciones que pueden derivarse de la

destrucción de miometrio que implica este procedimiento son el aborto precoz, el acretismo placentario, y el parto pretérmino (55). Por todo ello, esta técnica no debe considerarse aplicable a pacientes con deseo de conservación del útero por motivos genésicos, ya que su perfil de efectividad y seguridad no ha sido suficientemente evaluado.

RECOMENDACIÓN

El tratamiento ablativo no escisional mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad, embolización de arterias uterinas o electrocoagulación miometrial perlaparoscópica no debe ofrecerse como opción conservadora del útero a pacientes con adenomiosis sintomática y deseo gestacional, ya que las pruebas sobre su efectividad y seguridad son aún insuficientes.

FUERTE

⊕○○○

Bibliografía:

- Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):704-13.
- Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):483-90.e3.
- Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018;109(3):398-405.
- Wang PH, Yang TS, Lee WL, Chao HT, Chang SP, Yuan CC. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2000;73(5):1061-2.
- Hirata JD, Moghissi KS, Ginsburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993;59(2):444-5.
- Silva PD, Perkins HE, Schaubberger CW. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1994;61(1):171-2.
- Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(2):212-6.
- Ozaki T, Takahashi K, Okada M, Kurioka H, Miyazaki K. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *International J Fertil Womens Med* 1999;44(5):260-4.
- Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, et al. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 2017;16(3):276-82.
- Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(12):1026-30.
- Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43(3):169-73.
- Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J* 2011;26(3):178-81.
- Wang PH, Su WH, Sheu BC, Liu WM. Adenomyosis and its variance: adenomyoma and female fertility. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(3):232-8.
- Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):715-26.
- Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101(2):472-87.
- Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, et al. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: a Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2018.
- Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(2):265-76.
- Brosens I, Gordts S, Habiba M, Benagiano G. Uterine Cystic Adenomyosis: A Disease of Younger Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(6):420-6.
- Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg* 2014;11(4):273-8.
- Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(2):164-85.
- Giana M, Montella F, Surico D, Vigone A, Bozzola C, Ruspa G. Large intramyometrial cystic adenomyosis: a hysteroscopic approach with bipolar resectoscope: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(4):462-3.

22. Kamio M, Taguchi S, Oki T, Tsuji T, Iwamoto I, Yoshinaga M, et al. Isolated adenomyotic cyst associated with severe dysmenorrhea. *J Obstet Gynecol Res* 2007;33(3):388-91.
23. Sun W, Guo X, Zhu L, Fei X, Zhang Z, Li D. Hysteroscopic Treatment of a Uterine Cystic Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(3):374-5.
24. Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol*. 1981;5(5):473-82.
25. Jiang QY, Wang L, Wu RJ. A multiple perspectives on atypical polypoid adenomyoma of uterus. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(7):623-5.
26. Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology*. 2006;48(5):609-10.
27. Vilos GA, Ettler HC. Atypical polypoid adenomyoma and hysteroscopic endometrial ablation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(9):760-2.
28. Di Spiezio Sardo A, Mazzon I, Gargano V, Di Carlo C, Guida M, Mignogna C, et al. Hysteroscopic treatment of atypical polypoid adenomyoma diagnosed incidentally in a young infertile woman. *Fertil Steril* 2008;89(2):456 e9-12.
29. Chiyoda T, Lin BL, Saotome K, Kiyokawa S, Nakada S. Hysteroscopic Transcervical Resection for Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus: A Valid, Fertility-Preserving Option. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(1):163-9.e1.
30. Nomura H, Sugiyama Y, Tanigawa T, Matoda M, Kanao H, Kondo E, et al. Long-term outcomes of fertility-sparing treatment of atypical polypoid adenomyoma with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(1):177-81.
31. Nomura H, Sugiyama Y, Tanigawa T, Matoda M, Okamoto S, Omatsu K, et al. Maintenance hormonal therapy after treatment with medroxyprogesterone acetate for patients with atypical polypoid adenomyoma. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(3):255-8.
32. Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3624-30.
33. Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(4):326-30.
34. Cheung VY. Sonographically guided high-intensity focused ultrasound for the management of uterine fibroids. *J Ultrasound Med* 2013;32(8):1353-8.
35. Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem*. 2015;27:671-6.
36. Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;46:74-83.
37. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod* 2006;21(5):1255-9.
38. Alvi FA, Glaser LM, Chaudhari A, Tsai S, Milad MP. New paradigms in the conservative surgical and interventional management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(4):240-8.
39. Zhou CY, Xu XJ, He J. [Pregnancy outcomes and symptom improvement of patients with adenomyosis treated with high intensity focused ultrasound ablation]. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 2016;51(11):845-9.
40. Cheung VY, Lam TP, Jenkins CR, Cheung GK, Chan SS, Choi WK. Ovarian Reserve After Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: Preliminary Experience. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(4):357-61.
41. Lee JS, Hong GY, Lee KH, Kim TE. Changes in anti-mullerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid. *BJOG* 2017;124 Suppl 3:18-22.
42. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018.
43. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(12):1629-42 e1.
44. Popovic M, Puchner S, Berzaczky D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(7):901-9; quiz 9.
45. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Am J Roentgenol* 2007;188(1):176-81.
46. Kim MD, Kim YM, Kim HC, Cho JH, Kang HG, Lee C, et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: a new technical development of the 1-2-3 protocol and predictive factors of MR imaging affecting outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(4):497-502.
47. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94(1):324-30.
48. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(12):CD005073.
49. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):13-25.
50. Kim CW, Shim HS, Jang H, Song YG. The effects of uterine artery embolization on ovarian reserve. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;206:172-6.
51. McLucas B, Voorhees WD, 3rd, Elliott S. Fertility after uterine artery embolization: a review. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2016;25(1):1-7.
52. Phillips DR, Nathanson HG, Milim SJ, Haselkorn JS. Laparoscopic bipolar coagulation for the conservative treatment of adenomyomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;4(1):19-24.
53. Wood C, Maher P, Hill D. Biopsy diagnosis and conservative surgical treatment of adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4 Pt 1):313-6.
54. Wood C. Adenomyosis: difficult to diagnose, and difficult to treat. *Diagn Ther Endosc*. 2001;7(2):89-95.
55. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, et al. Adenomyosis: What the Patient Needs. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(4):476-88.

Anexo 1

Diagnóstico bioquímico de la endometriosis

BIOMARCADORES EN ENDOMETRIOSIS

El patrón oro para el diagnóstico de la endometriosis peritoneal ha sido la inspección visual mediante laparoscopia seguida de confirmación histológica.

La existencia de una prueba no invasiva fiable para la endometriosis sería muy útil para obtener el diagnóstico en pacientes con dolor pélvico y/o subfertilidad y sin hallazgos ecográficos sugestivos, con el fin de evitar procedimientos quirúrgicos con fines diagnósticos. El objetivo más importante de esta prueba sería identificar a toda mujer con endometriosis u otra patología pélvica significativa que pudiera beneficiarse de la cirugía para la mejora del dolor la reversión de la infertilidad asociada con la endometriosis. Para lograr esto, se necesita una prueba con una alta sensibilidad, que es la probabilidad de que una prueba sea positiva cuando la endometriosis está presente.

Definir una prueba no invasiva clínicamente fiable para la endometriosis podría tener un profundo impacto en estas pacientes, al reducir el tiempo para el diagnóstico y para la atención individualizada especializada, y subsiguientemente aumentar la efectividad de los tratamientos y reducir su coste. Además, la intervención terapéutica precoz podría aminorar el impacto de la endometriosis sobre la fertilidad, actuando sobre el trastorno antes de que la capacidad reproductiva se vea alterada.

BIOMARCADORES EN SANGRE

Los biomarcadores de endometriosis putativos son en su mayoría glicoproteínas, factores de crecimiento, hormonas o proteínas relacionadas con la inmunología o la angiogénesis.

1. Glicoproteínas. El uso de CA-125 como biomarcador sanguíneo para la endometriosis ha sido examinado extensamente. Varios estudios han demostrado la utilidad de CA-125 para el diagnóstico de la endometriosis y su correlación con la gravedad de la enfermedad, especialmente los quistes ováricos endometriósicos.

Sin embargo, la elevación de CA-125 no es específica de la endometriosis, ya que este marcador tumoral que se eleva también en el cáncer de ovario. Además de esta falta de especificidad, la sensibilidad global para detectar endometriosis en todos sus estadios es baja. Otro marcador tumoral ovárico, CA-19-9, se incrementa en presencia de endometriosis, y su sensibilidad para la detección de endometriosis es, según diferentes estudios, comparable o menor que la de CA-125 (6). Se ha descrito también una correlación positiva entre el grado de elevación de CA-19-9 y la gravedad de la enfermedad (7).

2. Marcadores inmunológicos y citoquinas. Se ha evaluado una plétora de citoquinas en la búsqueda de un diagnóstico no invasivo de endometriosis, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 e interferón- γ (IFN- γ) (6). Hasta el momento, ninguno de estos biomarcadores puede considerarse como instrumento útil para la identificación de la enfermedad o de su gravedad.

3. Factores angiogénicos y de crecimiento. Los aumentos del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), de la fracción soluble del factor de crecimiento epidérmico (EGF), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), así como la disminución del factor derivado del epitelio del pigmento (PEDF) han sido estudiados en las mujeres con endometriosis.

4. Hormonas. Existen pruebas contrastadas sobre ausencia de relación entre los niveles de prolactina, leptina, hormona luteinizante (LH) y adiponectina en los pacientes con endometriosis frente a los controles. No se ha evidenciado ni aumento de prolactina, leptina, o LH ni disminución de adiponectina (6,21,22) en las pacientes con endometriosis. No existe consenso sobre los cambios en los niveles de hormonas esteroides.

5. Autoanticuerpos. Diferentes anticuerpos y autoanticuerpos han sido investigados como potenciales biomarcadores de endometriosis, sin resultados concluyentes. Estos posibles marcadores incluyen niveles séricos totales de inmunoglobulina, anticuerpos antiendometriales, anticuerpos específicos contra la anhidrasa carbónica, la transferrina, la glicoproteína α 2-HS, la albúmina sérica de conejo modificada con lipoperoxidos, la lipoproteína de baja densidad oxidada con cobre y la lipoproteína de baja densidad modificada con malondialdehído, así como anticardiolipina, han sido investigados como biomarcadores potenciales para la endometriosis.

6. MicroARN (MiARN). Recientemente, se han sugerido que los niveles de determinados miARNs en sangre periférica podrían constituir potenciales biomarcadores de la endometriosis (27). En pacientes con endometriosis se han descrito reducción de niveles plasmáticos de miR-17-5p, miR-20a y miR-22 (28) y elevación de de miR-16, miR-191 y miR-195 (29,30) en comparación con mujeres sin endometriosis.

7. Proteómica. Se han publicado una gran variedad de estudios sobre proteínas que podrían considerarse "huellas digitales" para el diagnóstico de la endometriosis (6,31,32,33). Aunque algunos de estos estudios han obtenido resultados prometedores, el análisis proteómico es en la actualidad complejo y costoso, y requiere una mejor estandarización y reproducibilidad metodológica antes de que puedan abordarse su evaluación en investigación clínica.

8. Metabolómica. Los metabolitos más evaluados como posibles biomarcadores de la endometriosis incluyen el ácido esteárico, la combinación de la hidroxiesfingomielina C16: 1 y la proporción entre la fosfatidilcolina C36: 2 y éter-fosfolípido C34: 2, ajustada según edad e IMC.

Así mismo, se han encontrado valores más altos de lactato, 3-hidroxiacetato, L-alanina, glicerofosfatidilcolina, L-valina, L-leucina, L-reonina, 2-hidroxiacetato, L Lisina, ácido succínico, y valores más bajos de glucosa, L-isoleucina y L-arginina en pacientes con endometriosis comparadas con mujeres sin la enfermedad (36). A pesar de estos hallazgos, se precisan más investigaciones sobre las diferencias en el perfil metabólico entre las mujeres con y sin endometriosis para determinar la utilidad del mismo como marcador no invasivo de endometriosis.

9. Poblaciones celulares. Se han analizado diferentes poblaciones celulares en sangre periférica se han analizado como posibles marcadores de endometriosis, incluyendo células T, células B, células asesinas naturales (NK), macrófagos/monocitos y neutrófilos polimorfonucleares. Se precisan más estudios para concluir sobre su utilidad como prueba diagnóstica de sospecha.

BIOMARCADORES EN ORINA

Para muchas enfermedades, la orina se ha convertido en una de las muestras clínicas más utilizadas para el descubrimiento de biomarcadores debido a la facilidad de obtención y a su composición menos compleja. El análisis de la orina de sujetos sanos reveló que el 70% de las proteínas urinarias, tanto en el hombre como en la mujer, se originan directamente del sistema urinario, mientras que el 30% proviene de la fracción de proteínas plasmáticas originadas en otros órganos o sistemas que resulta filtrada por el riñón (39).

Uno de los hallazgos más prometedores en este ámbito es la observación de que la tirosina quinasa soluble y la citoqueratina-19 (CK19) se detecta específicamente en muestras de orina de mujeres con endometriosis. También se ha identificado asociación entre niveles urinarios de metaloproteinasas de matriz intercelular (MMPs) y presencia de endometriosis.

BIOMARCADORES ENDOMETRIALES

La aspiración endometrial mediante una cánula es un procedimiento fácil y mínimamente invasivo que permite la obtención de biopsias endometriales de forma sencilla y prácticamente atraumática. Es conocida la diferente capacidad de respuesta a estímulos hormonales del tejido endometrial eutópico de mujeres con endometriosis, en las que se aprecia cierta resistencia a la progesterona. Se sospecha de la existencia de determinados cambios epigenéticos en algunos genes responsables de la regulación de dicha respuesta. El estudio de la disregulación de esos genes podría hipotéticamente, ser útil como medio diagnóstico. Se han estudiado en este sentido el gen aromP-450 y otros patrones de expresión génica sin encontrar, hasta el momento ningún marcador de utilidad (44).

Tabla 1. Biomarcadores estudiados para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis. Recomendaciones y grado de evidencia

BIOMARCADORES EN SANGRE			
GLICOPROTEÍNAS	Ca125, Ca 19.9	Débil A FAVOR	Calidad MUY BAJA*
CITOQUINAS Y MARCADORES INMUNOLÓGICOS	IL1, IL6, IL8, TNF α , MCP1, IFN γ	Débil EN CONTRA	Calidad BAJA**
ANGIOGÉNESIS	VRGF, RGF, PDGF, HGF, PEDF	Débil EN CONTRA	Calidad BAJA**
HORMONAS	PRL, leptina, LH, adiponectina	Débil EN CONTRA	Calidad MUY BAJA*
AUTOANTICUERPOS	Acantiendometriales, transferrina, glicoproteína α 2-HS, cardiol, entre otras	Fuerte EN CONTRA	Calidad MUY BAJA*
MiARNs	miR-17-5p, miR-20a, miR-22, miR-16, miR-191, miR-195	Fuerte EN CONTRA	Calidad MODERADA**
PROTEÓMICA		Débil A FAVOR	Calidad MODERADA**
METABOLÓMICA		Débil A FAVOR	Calidad MODERADA**
POBLACIONES CELULARES	NK, Linf T, Linf B, macrófagos, PMN		Calidad BAJA**
BIOMARCADORES EN ORINA	Tirosina quinasa soluble, MMPs, Citoqueratina-19	Débil EN CONTRA	Calidad BAJA**
BIOMARCADORES ENDOMETRIALES	Gen aromP-450	Fuerte EN CONTRA	Calidad MUY BAJA*

En la actualidad, la investigación con biomarcadores en la endometriosis todavía carece de datos reproducibles con alta sensibilidad y especificidad. Además, las limitaciones derivan del pequeño tamaño de las muestras y la caracterización subóptima de los especímenes (sin desglose según la fase menstrual o fenotipo de lesión). Se necesitan por tanto más estudios para desarrollar una prueba clínicamente útil.

Bibliografía:

1. A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders et al., "Biomarkers of endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 99, no. 4, pp. 1135–1145, 2013.
2. K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S. H. Kennedy, and C. M. Becker, "Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review," *Human Reproduction Update*, vol. 16, no. 6, pp. 651–674, 2010.
3. B. W. J. Mol, N. Bayram, J. G. Lijmer et al., "Performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis," *Fertility and Sterility*, vol. 70, no. 6, pp. 1101–1108, 1998.
4. A. Mihalyi, O. Gevaert, C. M. Kyama et al., "Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers," *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 654–664, 2010.
5. E. Ozhan, A. Kokcu, K. Yanik, and M. Gunaydin, "Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 178, pp. 128–133, 2014.
6. K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S. H. Kennedy, and C. M. Becker, "Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review," *Human Reproduction Update*, vol. 16, no. 6, Article ID dqm009, pp. 651–674, 2010.
7. A. Tuten, M. Kucur, M. Imamoglu et al., "Copeptin associated with the severity of endometriosis," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 290, no. 1, pp. 75–82, 2014.
8. P. Florio, F. M. Reis, P. B. Torres et al., "High serum follistatin levels in women with ovarian endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 24, no. 10, pp. 2600–2606, 2009.
9. F. M. Reis, S. Luisi, M. S. Abro et al., "Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 5, pp. 1445–1450, 2012.
10. P. G. Signorile and A. Baldi, "Serum biomarker for diagnosis of endometriosis," *Journal of Cellular Physiology*, vol. 229, no. 11, pp. 1731–1735, 2014.
11. A. Drosdzol-Cop and V. Skrzypulec-Plinta, "Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 38, no. 10, pp. 1245–1253, 2012.
12. V. Kocbek, K. Vouk, M. D. Mueller, T. L. Rizner, and N. A. Bersinger, "Elevated glycodelin-A concentrations in serum and peritoneal fluid of women with ovarian endometriosis," *Gynecological Endocrinology*, vol. 29, no. 5, pp. 455–459, 2013.
13. C. G. Andreoli, V. K. Genro, C. A. Souza et al., "T helper 1, 2, and 17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 8, pp. 2477–2480, 2011.
14. A. Drosdzol-Cop, V. Skrzypulec-Plinta, and R. Stojko, "Serum and peritoneal fluid immunological markers in adolescent girls with chronic pelvic pain," *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 67, no. 6, pp. 374–381, 2012.
15. A. Tuten, M. Kucur, M. Imamoglu et al., "Serum YKL-40 levels are altered in endometriosis," *Gynecological Endocrinology*, vol. 30, no. 5, pp. 381–384, 2014.
16. A. Vodolazkaia, Y. El-Aalamat, D. Popovic et al., "Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 9, pp. 2698–2711, 2012.
17. M. Kianpour, M. Nematbakhsh, S. M. Ahmadi et al., "Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis," *International Journal of Fertility and Sterility*, vol. 7, no. 2, pp. 96–99, 2013.
18. L. Chen, R. Fan, X. Huang, H. Xu, and X. Zhang, "Reduced levels of serum pigment epithelium-derived factor in women with endometriosis," *Reproductive Sciences*, vol. 19, no. 1, pp. 64–69, 2012.
19. L. L. Zong, Y. L. Li, and X. Q. Ha, "Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis," *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, vol. 23, no. 8, pp. 757–760, 2003.
20. K. N. Khan, H. Masuzaki, A. Fujishita et al., "Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 85, no. 4, pp. 458–466, 2006.
21. D. K. Shah, K. F. Correia, H. R. Harris, and S. A. Missmer, "Plasma adipokines and endometriosis risk: a prospective nested case-control investigation from the Nurses' Health Study II," *Human Reproduction*, vol. 28, no. 2, pp. 315–321, 2013.
22. N. Pandey, A. Kriplani, R. K. Yadav, B. T. Lyngdoh, and S. C. Mahapatra, "Peritoneal fluid leptin levels are increased but adiponectin levels are not changed in infertile patients with pelvic endometriosis," *Gynecological Endocrinology*, vol. 26, no. 11, pp. 843–849, 2010.
23. M. Nabeta, Y. Abe, R. Haraguchi, K. Kito, Y. Kusanagi, and M. Ito, "Serum anti-PDK1L autoantibody as a novel marker for endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 7, pp. 2552–2557, 2010.
24. M. Nabeta, Y. Abe, Y. Takaoka, Y. Kusanagi, and M. Ito, "Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis," *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 91, no. 1–2, pp. 48–55, 2011.

25. Y.-C. Yi, S.-C. Wang, C.-C. Chao, C.-L. Su, Y.-L. Lee, and L.-Y. Chen, "Evaluation of serum autoantibody levels in the diagnosis of ovarian endometrioma," *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 24, no. 5, pp. 357–362, 2010.
26. R. Gajbhiye, A. Sonawani, S. Khan et al., "Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 2, pp. 408–417, 2012.
27. A. Fassbender, O. Dorien, B. de Moor, and et al., "Biomarkers of endometriosis," in *Pathogenesis and Treatment*, T. Harada, Ed., Springer, Berlin, Germany, 2014.
28. S.-Z. Jia, Y. Yang, J. Lang, P. Sun, and J. Leng, "Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 28, no. 2, pp. 322–330, 2013.
29. S. Suryawanshi, A. M. Vlad, H.-M. Lin et al., "Plasma MicroRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 19, no. 5, pp. 1213–1224, 2013.
30. W.-T. Wang, Y.-N. Zhao, B.-W. Han, S.-J. Hong, and Y.-Q. Chen, "Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 98, no. 1, pp. 281–289, 2013.
31. X. Long, P. Jiang, L. Zhou, and W. Zhang, "Evaluation of novel serum biomarkers and the proteomic differences of endometriosis and adenomyosis using MALDI-TOF-MS," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 288, no. 1, pp. 201–205, 2013.
32. N. Zheng, C. Pan, and W. Liu, "New serum biomarkers for detection of endometriosis using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry," *Journal of International Medical Research*, vol. 39, no. 4, pp. 1184–1192, 2011.
33. A. Fassbender, E. Waelkens, N. Verbeek et al., "Proteomics analysis of plasma for early diagnosis of endometriosis," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 119, no. 2, part 1, pp. 276–285, 2012.
34. K. Khanaki, M. Nouri, A. M. Ardekani et al., "Evaluation of the relationship between endometriosis and omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids," *Iranian Biomedical Journal*, vol. 16, no. 1, pp. 38–43, 2012.
35. K. Vouk, N. Hevir, M. Ribic-Pucelj et al., "Discovery of phosphatidylcholines and sphingomyelins as biomarkers for ovarian endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 10, pp. 2955–2965, 2012.
36. M. Dutta, M. Joshi, S. Srivastava, I. Lodh, B. Chakravarty, and K. Chaudhury, "A metabonomics approach as a means for identification of potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis," *Molecular BioSystems*, vol. 8, no. 12, pp. 3281–3287, 2012.
37. R. Zachariah, S. Schmid, R. Radpour et al., "Circulating cell-free DNA as a potential biomarker for minimal and mild endometriosis," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 18, no. 3, pp. 407–411, 2009.
38. J. Olkowska-Truchanowicz, K. Bocian, R. B. Maksym et al., "CD4 CD25 FOXP3 regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 28, no. 1, pp. 119–124, 2013.
39. V. Ongboonkerd and P. Malasit, "Renal and urinary proteomics: current applications and challenges," *Proteomics*, vol. 5, no. 4, pp. 1033–1042, 2005.
40. S. H. Cho, Y. J. Oh, A. Nam et al., "Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis," *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 58, no. 6, pp. 497–504, 2007.
41. N. Tokushige, R. Markham, B. Crossett et al., "Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 1, pp. 46–49, 2011.
42. L. Kuessel, A. Jaeger-Lansky, P. Pateisky et al., "Cytokeratin-19 as a biomarker in urine and in serum for the diagnosis of endometriosis—a prospective study," *Gynecological Endocrinology*, vol. 30, no. 1, pp. 38–41, 2014.
43. C. M. Becker, G. Louis, A. Exarhopoulos et al., "Matrix metalloproteinases are elevated in the urine of patients with endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 6, pp. 2343–2346, 2010.
44. S. H. Ahn, V. Singh, C. Tayade. "Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities". *Fertility and Sterility*, vol. 107, no. 3, pp. 523–532.
45. T. L. Rizner, "Noninvasive biomarkers of endometriosis: myth or reality?" *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 14, no. 3, pp. 365–385, 2014.

Anexo 2

Características ecográficas del endometrioma ovárico

En la descripción de los criterios ecográficos del endometrioma, la conducta más extendida es utilizar la nomenclatura recomendada por la IOTA(1). Con arreglo a este esquema, los signos ecográficos asociados a la endometriosis ovárica están bien establecidos (2), y su rendimiento y precisión diagnóstica son mejores en pacientes premenopáusicas en comparación con postmenopáusicas, en las que se eleva la frecuencia de falsos negativos en diagnóstico de carcinomas.

El aspecto típico de los endometriomas es el de formaciones quísticas uniloculares únicas o múltiples dentro del ovario. Las formaciones multiloculares suelen presentar escasos lóbulos (de 1 a 4). La formación presenta en su interior un contenido levemente ecogénico, denso, que se ha denominado como "en vidrio esmerilado" o "ground glass". Este es el aspecto típico de más del 80% de los endometriomas (2). La cápsula del quiste puede presentar vascularización en grado 1-3 de la IOTA (ausente a moderada) pero nunca abundante (grado 4). Sin embargo, en un porcentaje relevante de casos (cerca del 50% según algunos estudios) el endometrioma presenta otras características ultrasonográficas: patrón multicelular con más de 4 lóculos, componentes sólidos, contenido hemorrágico, proliferaciones papilares sin vascularización, imágenes ecorrefringentes, etc. En casos cuantificados de endometriomas se han descrito proliferaciones papilares vascularizadas que hacen muy difícil el diagnóstico diferencial con un proceso neoplásico.

En la evaluación ecográfica de los endometriomas es importante valorar siempre la totalidad del quiste. El empleo del Doppler para valorar la vascularización de la cápsula y de las proliferaciones papilares que pudieran detectarse es un asunto controvertido (3). El estudio Doppler orienta hacia la sospecha de malignidad en caso de flujo abundante, pero requiere disponer tanto de experiencia como aparataje adecuados, ya que para valorar la vascularización del endometrioma se aconseja emplear el Power Doppler o el Doppler de alta definición. En general, la fluxometría Doppler "se aconseja como técnica de segundo escalón en lesiones que sean sospechosas o de naturaleza incierta en la ecografía morfológica" (4).

La impresión subjetiva del ecografista experto es la que mejor se correlaciona con el diagnóstico histológico de endometriosis, y la que presenta mejor sensibilidad y especificidad presenta, si bien este criterio se puede clasificar erróneamente como endometriomas hasta un 0,9% de masas ováricas malignas (3). El endometrioma se considera una masa GIRADS 3 (5) (sugere de benignidad) y por tanto, susceptible de manejo conservador si se estima oportuno.

Bibliografía:

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;16(5):500-5.
2. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod Oxf Engl*, 1998;13(6):1691-5.
3. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010;35(6):730-40.
4. PROTOCOLOS SEGO. Tratamiento laparoscópico de las masas anexiales. Protocolo n.º 7 de endoscopia ginecológica - PDF [Internet]. [citado 19 de abril de 2018]. Disponible en: <http://docplayer.es/22401400-Protocolos-sego-tratamiento-laparoscopico-de-las-masas-anexiales-protocolo-n-o-7-de-endoscopia-ginecologica.html>
5. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, León M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011;38(4):450-5.

Anexo 3

Sistemática de exploración ecográfica en el cribado de endometriosis profunda

- La exploración ecográfica debe iniciarse situando la sonda transvaginal apoyada en la horquilla vulvar, para obtener una imagen del plano transversal de la mucosa rectal y el esfínter.
- A continuación rotamos la sonda 45° y valoramos el canal anal. Introducimos con suavidad la sonda en vagina y visualizamos las paredes vaginales y el tabique rectovaginal.
- Posteriormente valoramos la zona correspondiente a la inserción de los ligamentos uterosacros así como el rectosigma.
- De igual modo debemos valorar la vejiga, su movilidad con respecto a la pared anterior uterina y tratar de identificar la desembocadura de los uréteres. En los casos en los que se sospeche afectación urinaria o bien en aquellos casos de afectación pélvica extensa, debemos descartar la existencia de hidronefrosis mediante la valoración renal por vía abdominal, al finalizar la exploración vaginal.
- El signo de deslizamiento permite valorar la existencia o no de un síndrome adherencial (2,3) en el contexto de la endometriosis. Se basa en colocar la sonda en el fondo de saco posterior vaginal, ejerciendo una suave presión con la misma mientras que al mismo tiempo ejercemos una suave presión en el área suprapúbica sobre el útero. Cuando observamos una movilidad entre la pared vaginal y la pared posterior uterina con respecto al recto, hablamos de signo de deslizamiento positivo e indica ausencia de adherencias mientras que cuando se desplazan al unísono y se observan adheridos entre sí, el signo es negativo y nos hace sospechar adherencias entre dichos órganos. Este mismo signo se puede aplicar a la valoración del compartimento anterior colocando la sonda en el fondo de saco vaginal anterior, manteniendo la mano contralateral a nivel suprapúbico como en la primera maniobra. Esto permite valorar la movilidad de la pared vaginal y uterina anteriores con respecto a la pared vesical. Las lesiones de endometriosis profunda se visualizan como nódulos hipoeoicos (1) redondeados y que afectan, al menor a la capa muscular, tanto en vejiga como en rectosigma, mientras que a nivel de tabique rectovaginal se percibe cómo desaparece la capa hiperecogénica que separa la vagina del recto y a cambio se ve ocupada por un nódulo hipoeoico, a menudo doloroso a la exploración.
- Por último, dada la incidencia de afectación del tracto urinario en los casos de endometriosis profunda (1,2) nunca debiéramos finalizar la exploración ecográfica sin realizar una valoración adecuada de la vejiga urinaria y los riñones (3,4). En el caso de los riñones, debemos descartar la existencia de una hidronefrosis uni o bilateral ocasionada por una estenosis ureteral secundaria a un implante o un proceso adherencial secundario a éste.

Bibliografía:

1. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tamma A, Tinelli A, Sparic R, Keckstein J. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 692–695.
2. Reid S, Condous G. Transvaginal sonographic sliding sign: accurate prediction of pouch of Douglas obliteration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 605–607.
3. Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):790-807
4. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril* 2015;103:147–5

Anexo 4

Endometriosis extrapélvica

Pregunta clínica 43

¿En mujeres con endometriosis extrapélvica existen síntomas o signos predictores de enfermedad?

Alrededor del 12 % de las pacientes con endometriosis tienen enfermedad extrapélvica (1). La mediana de aparición de enfermedad extrapélvica es entorno a los 35 años, es decir, 5 años después de la enfermedad pélvica (2).

Las localizaciones extrapélvicas de endometriosis más frecuentes se encuentran en pared abdominal, peritoneo, aparato urinario, gastro-intestinal, y tórax, habiéndose descrito focos de endometriosis en prácticamente cualquier localización anatómica.

La endometriosis en la pared abdominal es la forma más frecuente de afectación extrapélvica, y su aparición se suele producir sobre cicatrices de abordajes quirúrgicos previos que afectan al útero, en la mayoría de los casos cesáreas, si bien también se ha descrito sobre el punto de inserción de los trócares de laparoscopia (3). Suele presentarse como un dolor crónico continuo, no cíclico, localizado en la zona de la cicatriz, y en presencia de una masa palpable. Lo genérico de los síntomas hace que en la mayoría de las ocasiones se retrase el diagnóstico.

En general, la clínica de presentación de la endometriosis extrapélvica es muy inespecífica y se suele asociar con la localización de los implantes. Por tanto, se asemeja a un síndrome de intestino irritable, con cuadros de estreñimiento, diarrea, distensión abdominal y dolor inespecífico cuando la afectación es intestinal (4), o se manifiesta como cuadros inespecíficos de dolor abdominal, molestias e ictericia no relacionados con los ciclos menstruales, en casos de lesiones en hígado y vesícula biliar (5). En muchos casos los diagnósticos se confirman por medio del estudio de estos cuadros en la postmenopausia.

La endometriosis pleural constituye una excepción en cuanto al carácter inespecífico de la clínica de la endometriosis extrapélvica, ya que su manifestación más frecuente, el neumotórax catamenial, es notoriamente sugestiva. En una serie de 150 casos de neumotórax asociados con endometriosis pleural, se observó que en la mayoría de casos el comienzo del cuadro se producía a las 24-72 horas del inicio de la menstruación (6). Otros signos y síntomas de endometriosis torácica serían la disnea, hemotórax y hemoptisis (1).

Evidencia

La clínica de endometriosis extrapélvica está determinada por la localización de la lesión. Sin embargo, y salvo en los casos de neumotórax catamenial, no se suele indentificar un patrón cíclico en la aparición de los síntomas, que además resultan bastante inespecíficos, por lo que el diagnóstico suele ser tardío, e incluso en fase postmenopáusica (calidad de evidencia baja).

RECOMENDACIONES

Quando se detecta una endometriosis extrapélvica, salvo en el caso del neumotórax catamenial, es obligado descartar la afectación pélvica, ya que la afectación extrapélvica se considera una fase evolucionada de la propia endometriosis.	DÉBIL	⊕○○○
---	--------------	------

Bibliografía:

1. Davis AC, Goldberg JM. Extrapelvic Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017 ;35(1):98-101.
2. Cheng C, Healey M, Clarke A. A surgical case involving bladder endometriosis. *Int Urogynecol J*. 2013;24(7):1083-4.
3. Cozzolino M, Magnolfi S, Corioni S, Moncini D, Mattei A. Abdominal Wall Endometriosis on the Right Port Site After Laparoscopy: Case Report and Literature Review. *Ochsner J*. 2015;15(3):251-5.
4. Galazis et al, 2013.
5. Fluegen G, Jankowiak F, Zacarias Foehrding L, Kroepil F, Knoefel WT, Topp SA Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013 7;19(29):4818-22.
6. Fukuoka M, Kurihara M, Haga T, Ebana H, Kataoka H, Mizobuchi T, Tatsumi K. Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Respirology*. 2015; 20(8):1272-6.

Anexo 5 Criterios ecográficos de adenomiosis

CRITERIO	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS
1.- Configuración globulosa	Aumento global del espesor miometrial uterino no causado por miomas.
2.- Asimetría uterina	Engrosamiento de la pared anterior miometrial con respecto a la pared posterior o a la inversa.
3.- Heterogenicidad miometrial y/o estriaciones lineales	Heterogenicidad miometrial: alternancia de áreas hiperecogénicas e hipocogénicas en el espesor del miometrio sin un borde definido junto a finas sombras acústicas con patrón de distribución radial no producidas por miomas o focos hiperecogénicos intramiometriales. Estriaciones lineales desde el endometrio hacia el miometrio: líneas hiperecogénicas que atraviesan el espesor del miometrio, visibles a partir de la interfase endometrio-miometrial.
4.- Quistes miometriales	Áreas anecoicas de morfología y tamaño variable situadas en el espesor del miometrio, que no captan Doppler color (Power Doppler o Doppler de alta definición).
5.- Junctional zone irregular o interrumpida	Los límites entre la capa basal del endometrio y el miometrio son irregulares, o quedan interrumpidos en algún plano, en ausencia de miomas u otra patología uterina.

*Basado en:

Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod 2012;27:3432–3439

Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installe AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 284–298.

Anexo 6 Autores

Coordinadora del Grupo de Trabajo

Dra. María Carrera | Ginecólogo especialista en Reproducción. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).

Miembros del Grupo de Trabajo

Dra. Carmen Álvarez | Ginecólogo, Unidad de Endometriosis. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).

Dr. Miguel Caballero Campo | Ginecólogo especialista en Reproducción. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Dr. José Antonio Domínguez | Ginecólogo especialista en Reproducción. Instituto Extremeño de Reproducción Asistida (Badajoz).

Dr. Juan Antonio García Velasco | Ginecólogo especialista en Reproducción. IVIRMA (Madrid).

Dr. José María Gris Martínez | Ginecólogo especialista en Reproducción. Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona).

Dra. Silvia Iniesta | Ginecólogo especialista en Reproducción. Hospital Universitario La Paz (Madrid).

Dra. Teresa Muñoz | Ginecólogo. Unidad de endometriosis. Hospital Universitario de Getafe.

Dr. Federico Pérez Milán | Ginecólogo especialista en Reproducción. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Dr. José Manuel Puente | Ginecólogo. Unidad de Ecografía y Medicina Fetal. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).

Dra. Elisabetta Ricciarelli | Ginecólogo especialista en reproducción. Clínica FIV Madrid.

Dra. Carmen Segura | Ginecólogo especialista en reproducción. Unidad de Reproducción Moncloa (Madrid).

Metodólogo

Dr. Javier Júdez

Declaración de Conflictos de Interés

Carmen Álvarez	Ninguno declarado
Miguel Caballero	Ninguno declarado
María Carrera	Honorarios como consultora de Ferring y MSD Honorarios por ponencias de Ferring, MSD, Merck y Theramex
Jose Antonio Domínguez	Honorarios como consultor de Merck y MSD Honorarios por ponencias de Merck, MSD, Ferring y Gedeon Richter
Juan Antonio García Velasco	Becas de investigación de: MSD, Ferring, Merck y Gedeon Richter Honorarios como consultor de MSD, Ferring, Merck, Gedeon Richter y Theramex Honorarios por ponencias de MSD, Ferring, Merck, Gedeon Richter y Theramex
José María Gris	Honorarios como consultor de Ferring
Silvia Iniesta	Ninguno declarado
Teresa Muñoz	Ninguno declarado
Federico Pérez Milán	Ninguno declarado
José Manuel Puente	Ninguno declarado
Carmen Segura	Ninguno declarado
Elisabetta Ricciarelli	Honorarios por ponencias de MSD y Angelini

Anexo 7 Agradecimientos

El Grupo de Trabajo quiere expresar su agradecimiento a las siguientes personas e instituciones:

- Al **Dr. Jesús Jiménez**, al **Dr. Francisco Carmona** y a la **Dra. Alicia Hernández** por su colaboración.
- A la **Sociedad Española de Fertilidad**, y en especial a sus Presidentes, **Dres. Agustín Ballesteros Boluda** y **Luis Martínez Navarro**, por haber auspiciado la creación del Grupo de Trabajo en Endometriosis, acogiendo la iniciativa de elaboración de la presente Guía.
- A **Laboratorios Theramex**, por su generosa labor de apoyo y soporte de las necesidades logísticas y metodológicas que ha generado la elaboración de la Guía.

Anexo 8 Recomendaciones de investigación

Los conocimientos actuales sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la endometriosis en la mujer en edad reproductiva se fundamentan en estudios clínicos generalmente observacionales, entre los que predominan los diseños retrospectivos de cohortes. La calidad de los mismos difiere, entre otros aspectos, en relación con el método utilizado para caracterizar la enfermedad, con el resultado considerado, y con el tiempo de observación.

Endometriosis ovárica y peritoneal

- Diagnóstico
 - Biomarcadores
 - Imagen
 - Endoscopia e histopatología
- Clasificación y estadificación
- Tratamiento
 - Mujer con deseo gestacional futuro
 - Sintomática
 - Asintomática
 - Mujer con deseo gestacional actual
 - Sintomática
 - Asintomática

Adenomiosis

- Diagnóstico
- Efecto de la adenomiosis sobre la fertilidad
- Tratamiento de la adenomiosis en la mujer con deseo reproductivo
 - Médico
 - Quirúrgico
 - Combinado

Anexo 9 Metodología de elaboración de la Guía

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la Evidencia se ha desarrollado siguiendo la metodología común y consensuada para el Sistema Nacional de Salud (SNS) recogida en el Manual Metodológico de GuíaSalud (1) que recomienda la síntesis y gradación sistemática de la evidencia así como la formulación de recomendaciones siguiendo el procedimiento GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)(2). El Manual de GuíaSalud, actualizado en 2016, propone un procedimiento en 12 pasos para la elaboración de una GPC:

1. Delimitación de la Justificación, Alcance y Objetivos de la Guía.
2. Constitución del Grupo de Trabajo.
3. Formulación de las Preguntas Clínicas.
4. Búsqueda y selección de la Evidencia.
5. Evaluación y síntesis de la Evidencia.
6. Consideración del uso de recursos y costes en las Recomendaciones.
7. Formulación de las Recomendaciones.
8. Comorbilidad y pluripatología.
9. Implementabilidad.
10. Revisión externa y exposición pública.
11. Edición.
12. Actualización.

La Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Paciente durante la Etapa Reproductiva es una iniciativa de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) desarrollada por el Grupo de Trabajo designado y constituido a tal efecto.

El Grupo de Trabajo definió en primer lugar los objetivos y el ámbito de aplicación de la Guía. En una reunión preliminar se discutieron y decidieron las preguntas clínicas (redactadas en formato PICO: Paciente, Intervención, Comparación, Resultado (Outcome)). Se formularon un total de 43 preguntas PICO.

Se realizaron búsquedas bibliográficas sistemáticas de forma iterativa para cada una de las preguntas formuladas en formato PICO en las siguientes bases de datos hasta el 31 de Marzo de 2018:

1. PUBMED/MEDLINE
2. EMBASE
3. Web of Science
4. Cochrane library
5. ClinicalTrials.gov

En el primer paso se obtuvieron meta-análisis y revisiones sistemáticas. En caso de no haber disponibles, se amplió la búsqueda a ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes, casos y controles y series de casos, siguiendo la jerarquía de los niveles de evidencia.

Las referencias bibliográficas fueron seleccionadas o excluidas por el grupo de trabajo en base a Título y Resumen y conocimiento de la literatura existente. Cuando fue necesario, se realizaron búsquedas adicionales hasta obtener la lista final de referencias incluidas en las revisiones. La metodología de selección y exclusión de las referencias se recoge en el anexo correspondiente.

La calidad de los trabajos seleccionados se evaluó y calificó mediante la metodología GRADE, utilizando la sistemática propuesta por este mismo grupo. Para llevar a cabo el proceso de calificación se utilizó el software GradeProGDT, desarrollado por este grupo para tla fin. Además, la evidencia fue recogida y resumida en las Tablas de Evidencia de este mismo software. (<https://gdt.gradepro.org/app/>)

Las tablas de evidencia y evaluación de la calidad fueron desarrolladas y elaboradas por el Grupo de Trabajo. Siempre que fue posible, las tablas de evidencia se realizaron en base a la mejor evidencia disponible más reciente, revisiones sistemáticas complementadas con ensayos clínicos cuando fue considerado necesario. En aquellos casos en los que no había revisiones sistemáticas disponibles, se utilizaron los estudios más relevantes que fueron metaanalizados cuando se consideró oportuno. Todas las Tablas de Evidencia se recogen en el Anexo correspondiente.

El Grupo de Trabajo se reunió para discutir y llegar a un consenso en la formulación final de todas las recomendaciones, que fueron formuladas siguiendo la sistemática propuesta por la iniciativa GRADE(3). La metodología GRADE propone sólo DOS

categorías de recomendación: Fuerte o Débil. La principal ventaja de la categorización de las recomendaciones de forma binaria es proveer a los profesionales de la salud, a los pacientes, a los decisores en salud y al resto de actores implicados de directrices de actuación más claras.

Para determinar la fuerza de una recomendación GRADE propone tener en cuenta 4 factores clave:

1. Balance entre efectos deseables e indeseables.
2. Calidad de la Evidencia.
3. Valores y preferencias de los pacientes.
4. Costes.

Para la formulación de recomendaciones, se utilizó el Marco de Evidencia a Decisión, implementado en el Software GradeProGDT, que incorpora una sistemática de análisis de la evidencia previamente evaluada en la Tabla correspondiente a la que se añade el análisis de las demás dimensiones arriba mencionadas.

Según el enfoque GRADE las recomendaciones fueron etiquetadas como "fuerte" o "débil" según el enfoque de calidad. Utilizamos las palabras "recomendamos" para recomendaciones fuertes y la palabra "sugerimos" para recomendaciones débiles. Los diferentes actores (pacientes, médicos y responsables políticos de salud) pueden interpretar las recomendaciones fuertes y débiles como sigue:

Implicaciones para	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Pacientes	La mayoría de los pacientes estarían de acuerdo con ello	Muchos de los pacientes querrían seguir la recomendación pero otros tantos no
Clínicos	La mayoría de los pacientes deben recibir la intervención La adherencia a la misma podría ser considerada un criterio de calidad.	Reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente y que se les debe ayudar a tomar una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Responsables de política sanitaria	La recomendación puede adoptarse como medida de política sanitaria en la mayoría de las recomendaciones	La formulación de políticas requerirá un considerable debate y participación de diversos actores

Para cada recomendación, se define si es fuerte o débil y cuál es la calidad de los documentos justificativos. En la sección de justificación, se proporcionan datos adicionales acerca de las consideraciones tenidas en cuenta en la formulación de las recomendaciones: balance entre los efectos deseables e indeseables, certeza de la evidencia de los efectos, la certeza de cómo los pacientes valoran el resultado, así como la aceptabilidad y factibilidad de la intervención.

Bibliografía:

1. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/capitulos/completo.pdf]
2. Guyatt G, Oxman A, Aklm E, Kunz D, Vist R et al. GRADE guidelines: 1. Introduction GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64 (2011) 383e394
3. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 1 de julio de 2013;66(7):726-35.

Anexo 10 Abreviaturas

AAGL	American Association of Gynecological Laparoscopists	FIV-TE	Fertilización In Vitro – Transferencia Embrionaria
AAGL	American Association of Gynecological Laparoscopists	FSH	Follicle Stimulating Hormone
ACH	Anticonceptivos Combinados Hormonales	GPC	Guía de Práctica Clínica
ACOs	Anticonceptivos Combinados Orales	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
aGnRH	Análogos de la GnRH	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
AMH	Antimüllerian Hormone	HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
APA	Adenomioma Polipoide Atípico	IC	Intervalo de Confianza
ASRM	American Society of Reproductive Medicine	IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
AUC	Area Under Curve	JZ	Junctional Zone
B&B	Biberoglu y Behrman	LH	Luteinizing Hormone
CA-125	Cáncer Antígeno 125	LNG-IUD	Levonorgestrel Intrauterine Device
CA-19.9	Cáncer Antígeno 19.9	LR	Likelihood Ratio
CI	Confidence Interval	MAP	Acetato de Medroxiprogesterona
DIE	Deep Infiltrating Endometriosis	NETA	Acetato de Noretindrona
DIU	Dispositivo Intrauterino	NRS	Numeric Rating Scale
DMPA	Deposit Medroxiprogesterone Acetate	OR	Odds Ratio
DPC	Dolor Pélvico Crónico	RFA	Recuento de Folículos Antrales
DNG	Dienogest	RNM	Resonancia Nuclear Magnética
DRSP	Drospirenona	RR	Riesgo Relativo
E	Especificidad	RVS	Recto Vaginal Septum
ECA	Estudio Controlado Aleatorizado	S	Sensibilidad
EE	Etinil Estradiol	SING	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
EFI	Endometriosis Fertility Index	TNF-α	Tumor Necrosis Factor α
EIP	Endometriosis Infiltrante Profunda	TOP	Tube, Ovarian, Peritoneum
ENG	Etonorgestrel	UTR	Ultrasonografía transrectal
ETV	Ecografía Transvaginal	USL	Utero Sacral Ligament
EVA	Escala Visual Analógica		

Anexo 11 Relación de revisores externos

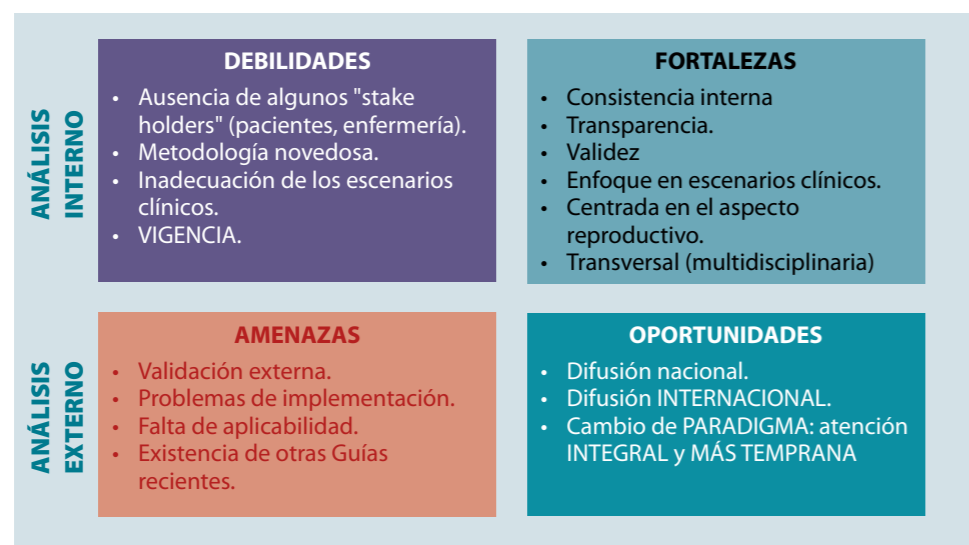
El Grupo de Calidad Científico Docente de la Sociedad Española de Fertilidad ha analizado, valorado y corregido el documento original. La relación de los mismos es (en orden alfabético):

Dr. Agustín Ballesteros	Ginecólogo especialista en reproducción (IVIRMA Barcelona).
Dr. Gorka Barrenetxea	Ginecólogo especialista en reproducción (Reproducción Bilbao).
Dr. Buenaventura Coroleu	Ginecólogo especialista en reproducción (Dexeus Barcelona).
Dra. de la Fuente Bitaine	Ginecólogo especialista en reproducción (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid).
Dr. Juan Antonio García Velasco	Ginecólogo especialista en reproducción (IVIRMA Madrid).
Dr. Joaquín Llácer	Ginecólogo especialista en reproducción (Instituto Bernabeu, Alicante).
Dr. Xavier Nadal	Ginecólogo especialista en reproducción (Clínica Teknon, Barcelona).

Anexo 12

Monitorización de la implementabilidad de la guía

Durante el proceso de elaboración de la guía se ha realizado un análisis estratégico de las fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades de la Guía que se resume en la Figura 1.



Las principales fortalezas del documento están en la metodología de elaboración, que dota a la guía de consistencia, transparencia y validez. Además, el enfoque en escenarios clínica permite una aplicabilidad rápida y directa en la práctica clínica cotidiana.

Una de las debilidades de la guía está en la ausencia de algunos de los "stake holders" importantes como son los pacientes y los médicos de atención primaria, actores esenciales que se pretenden incorporar en el plan de implementación de la Guía.

Las principales amenazas externas son la validación externa y la implementabilidad. Para ello, se ha diseñado un plan de validación externa y de implementación que se va a desarrollar en dos fases:

Fase 1: Se va a realizar la validación externa utilizando Metodología DELPHI elaborando una encuesta en dos rondas. Esto permitirá ampliar su difusión y mejorar su aceptabilidad.

Fase 2: Se va a realizar una encuesta a nivel nacional para evaluar el grado de implementación de las principales recomendaciones de la Guía. Asimismo se va a evaluar cualitativamente la utilidad de la herramienta de implementación (el Algoritmo de Diagnóstico y Manejo Clínico) que incorpora la Guía.

Anexo 13

Cronología de actualización de la Guía

En 2020, a los 18 meses de la finalización de la Guía, el grupo de trabajo se reconstituirá para hacer una valoración crítica de la nueva evidencia disponible, si la hubiera y ponderar que recomendaciones tienen que ser revisadas y eventualmente modificadas a la luz de los nuevos datos disponibles.

El proceso de revisión y actualización se llevará a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Reconstitución del grupo (junio 2020)
2. Revisión crítica de la literatura en base a las preguntas PICO que constituyen la guía (octubre 2020)
3. Evaluación según metodología GRADE de la evidencia disponible (diciembre 2020)
4. Modificación y reformulación de la Recomendaciones cuando sea necesario (enero-febrero de 2021).

