FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADUADOS

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

MONTEVIDEO-URUGUAY

LA ENDOMETRIOSIS Y SU REPERCUSIÓN EN LA FERTILIDAD

MONOGRAFÍA

CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA "B". FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. WASHINGTON LAURÍA

Dr. Rodrigo Giorgetta, Dra. Ana Dehl

Octubre 2011

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN……..……3

EPIDEMIOLOGÍA.……...3

ETIOPATOGENIA……7

PRESENTACIÓN CLÍNICA.……..……..9

HALLAZGOS FÍSICOS…..…….13

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS……..……13

PATOLOGÍA……16

CLASIFICACIÓN…..……..19

AVANCES……..……..21

TRATAMIENTO……..…….22

RESUMEN…….32

BIBLIOGRAFÍA……....33

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera del endometrio y del miometrio e incluye a la vez glándulas y estroma[1] .

Es una de las enfermedades más comúnmente encontradas en las mujeres en edad reproductiva [2].

Es una enfermedad crónica, benigna, habitualmente progresiva durante la edad reproductiva, responsable de dolor pélvico crónico e infertilidad en muchas mujeres.

Se trata de un grave problema de Salud Pública, constituye la segunda patología ginecológica con sanción quirúrgica, en las mujeres pre menopáusicas [88], y corresponde a la tercera causa ginecológica de hospitalización en Estados Unidos[23].

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia

La prevalencia exacta de la endometriosis en la población femenina es poco conocida. Eskenazy encontró una prevalencia de la enfermedad de 4,1 % en mujeres asintomáticas intervenidas para realizar ligadura tubaria, un 20 % en las pacientes intervenidas vía laparoscópica por infertilidad, y un 24 % en las mujeres exploradas por dolor pélvico [3].

Incluyendo todas las formas de endometriosis, la incidencia promedio sería de 5 a 10% [4, 5]. De todos modos, seguramente esta cifra está subestimada, dado que al momento actual se carece de un estudio sencillo y accesible para su diagnóstico. Éste, sigue basándose en la observación de las lesiones mediante laparoscopía o laparotomía, y en algunos casos mediante la confirmación anatomopatológica de las mismas (gold standard).

Factores étnicos

La incidencia de la endometriosis es similar en las distintas poblaciones estudiadas, a excepción de las mujeres japonesas, en las que es del doble respecto a la población mundial [6]. Otros autores consideran que la incidencia es similar para todas las razas,

luego de corregidos los factores socioeconómicos[20,21]. El estudio multicéntrico ENDOCAN[53] tampoco halló diferencias.

Edad

La edad promedio en que se diagnostica la endometriosis parece situarse entre los 25 y 29 años [22]. El estudio multicéntrico ENDOCAN reporta a la edad como factor de riesgo para el desarrollo de endometriosis, observando que el riesgo aumentaba a medida que se consideraban a pacientes de mayores edades. En población de pacientes mayores de 25 años se valoró un riesgo de padecer endometriosis de POR (prevalence odds ratio): 1,33 [53].

La endometriosis afecta a pacientes en edad reproductiva, siendo raro su hallazgo en la postmenopausia y muy raro antes de la menarca. Un solo caso fue comunicado en una autopsia de un recién nacido [24].

Antecedentes familiares

Goodall en 1943 fue el primero en sugerir la posibilidad de una tendencia familiar para la endometriosis [25]. Desde entonces varios investigadores han intentado demostrar una tendencia genética para la endometriosis, pero en base a casos aislados o estudios retrospectivos. La tendencia familiar parece seguir un patrón hereditario materno, hecho confirmado por Treloar[27] . Kashima [26] sugiere la existencia de un factor genético responsable de la patogenia de la endometriosis. En dicho trabajo, encuentra un riesgo relativo de desarrollar endometriosis en familiares de primer grado de 5.7 y asegura que dicho incremento se debe a la acción combinada de un número de genes cada uno de ellos responsable de un leve incremento del riesgo.

Por tanto, parece existir un componente hereditario en la endometriosis, pero se desconoce cuál es el mecanismo preciso. La presencia de un riesgo aumentado de un 5 a un 8% en familiares de primer grado, sugiere una herencia poligénica multifactorial. Muy recientemente, Krina Zondervan[112] y otros investigadores del International Endogene Consortium, publican un estudio multicéntrico desarrollado en EEUU, Reino Unido y Australia. En dicho estudio estudian el genoma de 5586 pacientes portadoras de endometriosis y de 9331 pacientes control. En este estudio se hallaron dos alteraciones genéticas en el grupo de pacientes portadoras de endometriosis. Estas dos

alteraciones genéticas aumentarían el riesgo de sufrir la enfermedad. La primera alteración genética es una variante en el cromosoma 7, que sería responsable de la regulación de los genes involucrados en el desarrollo de la mucosa del útero. La segunda alteración se encuentra en el cromosoma 1, cerca del gen WNT4, importante para el metabolismo hormonal y el desarrollo del aparato reproductor femenino, especialmente los ovarios.

Hábitos personales

Algunos autores han descrito que la prevalencia de endometriosis es menor en pacientes que presentan hábitos personales tales como el consumo de cigarrillos o el ejercicio, debido a que éstos estarían relacionados con niveles bajos de estrógenos [3, 28].
Sin embargo en un estudio realizado por Vessey [29] no se encontró asociación entre endometriosis, clases sociales y consumo de cigarrillos. En otro estudio, Berubé [30] no sólo confirmó la falta de asociación entre hábitos dietéticos y la endometriosis sino que además sugirió una asociación inversa entre Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de endometriosis [53].
El estudio ENDOCAN reporta como factor de riesgo el consumo de cantidades superiores a 300 mg de cafeína al día [53].

Salud reproductiva

La endometriosis parece estar relacionada con las características del ciclo menstrual. En general, el riesgo de desarrollar endometriosis parece incrementarse cuando las mujeres presentan ciclos poli y/o hipermenorreicos. Varios trabajos apoyan esta afirmación, basándose en que aquellas mujeres con estas características tienen una mayor cantidad de flujo menstrual favoreciendo la siembra de células endometriales.
Los factores de riesgo encontrados por el estudio ENDOCAN, que aumentaron la posibilidad de hallar endometriosis fueron: menarca precoz (< a 13 años; POR = 1,73), ciclos cortos (< a 28 días, POR = 1,63) y duración de las reglas (> a 5 días) [53].
También se ha observado que la endometriosis está inversamente relacionada con la paridad, sugiriendo que el embarazo tiene un papel protector de la enfermedad [30]. De hecho, las lesiones endometriósicas se mantienen estables o incluso retroceden durante el embarazo. El Grupo Italiano para el Estudio de la Endometriosis plantea que los niveles elevados de estrógenos y progesterona durante el embarazo, protegen a las

mujeres del crecimiento de los focos endometriósicos (niveles aumentados en forma continua, no cíclica). Este hecho es apoyado por la observación de Eskenazy, de que la prevalencia de la endometriosis es relativamente más baja entre las mujeres multíparas[3].
El estudio multicéntrico ENDOCAN informa como factor protector para la endometriosis el antecedente de embarazo anterior a la hipofertilidad (POR=0,61) [53].
El desarrollo de la endometriosis en los primeros cinco años después de la menarca ha sido asociado con una alta tasa de anomalías que obstruyen el tracto genital. Estas incluyen la presencia de cuernos uterinos rudimentarios y obstruidos, estenosis del canal cervical, atresia cervical, agenesia vaginal o himen imperforado [0]. Esto explica que las mujeres que presentan anomalías Müllerianas, desarrollen más frecuentemente endometriosis que aquellas que no lo tienen (77 vs 37%) [33].

Factores ambientales

Berger y col. informan una mayor incidencia de endometriosis en mujeres expuestas intra útero al Dietilestilbestrol (DES) [34], aunque en otros estudios no encuentran dicha asociación [35]. Estudios más recientes [36], han confirmado que la exposición al DES se asocia a estenosis cervical, anormalidades de la musculatura uterina y alteración de la expresión de receptores de estrógenos. También se ha demostrado que aquellas las pacientes con alteraciones vaginales relacionadas a la exposición intra útero a DES presentan una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, la relación entre el DES y la endometriosis resulta de la combinación de la menstruación retrógrada, la disfunción inmunológica y la exposición a concentraciones elevadas de estrógenos.
El incremento de la incidencia de endometriosis en países industrializados ha sido relacionado con la dioxina, uno de los principales componentes de la polución [37]. Las dioxinas son químicos sintéticos con alto poder carcinógeno. Son un sub producto de los procesos industriales que utilizan cloro. Luego de formadas, se unen a los productos de la cadena alimentaria.
Un estudio de 1992 analizó los monos rhesus expuestos durante cuatro años a 5 ppm y 25 ppm de TCDD, la forma más tóxica de las dioxinas [41]. La conclusión de este estudio es que "la incidencia de la endometriosis se correlaciona directamente con la exposición a dioxinas y la gravedad de la enfermedad dependía de la dosis administrada" [41]. Este estudio demostró que "la exposición crónica a la sustancia química tóxica dioxina está

directamente relacionada con una mayor incidencia en el desarrollo de la endometriosis en monos rhesus " [41].

Además de estos hallazgos, los monos expuestos a las dioxinas mostraron anomalías inmunológicas y alteración de la microflora gastrointestinal, similar a los observados en mujeres con endometriosis [42]. Son varios los estudios experimentales que afirman que las dioxinas afectan negativamente a la producción de citoquinas, las cuales participan en la fisiología uterina [43,44,45,46,47,48,49]. Las dioxinas parecen "encender" genes que promueven la inflamación, y alterar los procesos normales de crecimiento que puede conducir al desarrollo y la progresión de endometriosis [50,51].

Sin embargo estos resultados no han sido confirmados por otros estudios [38, 39].

ETIOPATOGENIA

La descripción original de la enfermedad corresponde a von Rokitnsky en 1860 [40].

A más de 150 años de la descripción original, todavía no se sabe con certeza acerca de su histogénesis y su etiología. En la actualidad, tres teorías son las más relevantes: la teoría de la metaplasia, la del trasplante, y la de la inducción.

La teoría original de histogénesis fue la metaplasia celómica, que establece que la endometriosis se desarrolla a partir de la metaplasia de células que revisten el peritoneo pelviano. Esta teoría fue impulsada por Robert Meyer (1919), y deriva de la evidencia de que en el adulto puede ocurrir, en tejidos seleccionados, una continuación del proceso de diferenciación [52]. Si esta teoría fuera correcta, el peritoneo debe tener células indiferenciadas capaces de transformarse en células endometriales o células más diferenciadas que hayan conservado una capacidad de desdiferenciación. Los pocos casos de endometriosis descritos en el hombre podrían explicarse por esta teoría. Sin embargo, a nivel torácico y abdominal también se encuentran las mismas membranas celómicas, siendo raras las lesiones endometriósicas en estas localizaciones.

Existe poco sustento experimental para esta teoría [2].

La segunda teoría fue propuesta por Sampson en 1921 [12] . Se denomina teoría del trasplante y sostiene que la endometriosis se origina a partir del traslado de tejido endometrial uterino a localizaciones ectópicas donde luego se implanta y desarrolla. Se

han propuesto una cantidad de vías de diseminación que incluyen la diseminación linfática, vascular, el trasplante iatrogénico y la menstruación retrógrada [2].

En 1925 Halban [16] sugirió que la endometriosis podía resultar del transporte linfático. Al mismo tiempo pero de manera independiente, Sampson[17] propone el transporte hematógeno como vía de diseminación.

El trasplante iatrogénico fue demostrado por Ridley [18] en 1968, al encontrar tejido endometrial en cicatrices quirúrgicas.

La menstruación retrógrada es un fenómeno que se encuentra en el 76 al 90% de las mujeres [19]. Dado que el porcentaje de mujeres que presenta endometriosis es muy inferior, se desprende que es necesaria la presencia de cofactores sobreañadidos para el desarrollo de la enfermedad.

La teoría de la inducción de la endometriosis es una combinación de las teorías precedentes, y establece que las sustancias del endometrio desprendido inducen al mesénquima indiferenciado a desarrollar endometriosis[2].

Esta teoría requiere que las células endometriales ectópicas sean viables y que hayan conservado su capacidad de adherencia y de proliferación. Se han detectado varias moléculas de adhesión como las integrinas sobre las células endometriales ectópicas y permitirían explicar su capacidad para implantarse sobre la superficie peritoneal [13, 14].

Estudios in vitro han demostrado que la capacidad de invasión de los tejidos por células endometriales ectópicas se correlaciona con la pérdida de expresión de las cadherinas y en especial de la E-cadherina [15].

Aparte de estas tres teorías principales, se han descrito muchas otras: teoría de la *extensión directa* (Cullen 1908), *extensión e implante útero tubario* (Phillip y Huber 1939), la *Müllerianosis* resultante del desarrollo de restos celulares embrionarios (von Recklinghausen 1896, Russel 1899). Si bien todos estos mecanismos son posibles y pueden contribuir en algún caso a la endometriosis, parece dudoso que alguno represente la causa principal de la enfermedad [2].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la endometriosis no es uniforme. La diversidad de los síntomas que provoca, pueden explicarse por la variedad en la localización y el tipo de lesiones. Paradójicamente no hay correlación entre la severidad de la enfermedad y la sintomatología, así, mujeres con endometriosis severa, pueden estar casi asintomáticas, y mujeres con endometriosis leve, presentar sintomatología florida.
El cuadro 1 muestra los síntomas que padecen las mujeres con endometriosis

Cuadro 1

Symptomatology of Endometriosis
% of total

Dysmenorrhea and/or pain throughout cycle	95
Fatigue, exhaustion, low energy	87
Diarrhea, painful bowel movements, or other intestinal upsets w/menses	83
Abdominal bloating	84
Heavy or irregular periods	65
Dyspareunia (painful sexual intercourse)	64
Nausea, stomach upset at time of menses	64
Dizziness, headaches w/menses or pain	63
Low resistance to infections	43
Infertility	41
Low-grade fever	32
No symptoms	1

(Based on 4000 case histories in the Research Registry of the Endometriosis Association)

El cuadro 2 muestra la prevalencia del dolor pélvico en la población general de Estados Unidos (según Jamieson et al, 1996) y en Francia (Fauconnier 2001), datos no publicados.

Cuadro 2

País	Estados Unidos	Francia
Tamaño de la muestra	581	110
	n (%)	*n* (%)
DM:	*n* = 533 (menstruación)	
– no	51 (9,6)	18 (16,4)
– sí	482 (90,4)	92 (83,6)
DM con uso de analgésicos:		*n* = 108
– no	135 (25,3)	61 (56,5)
– sí	398 (74,7)	47 (43,5)
Dispareunia:	*n* = 549 (con RS)	*n* = 103 (con RS)
– no	310 (56,5)	61 (59,2)
– a veces	209 (38,1)	34 (33,0)
– a menudo	22 (4,0)	7 (6,8)
– siempre	2 (0,4)	1 (1,0)
Dispareunia con repercusión sexual:		
– no	430 (78,3)	64 (62,1)
– sí	119 (21,7)	39 (38,7)
Dolor pélvico no menstrual:	*n* = 581	*n* = 109
– no	354 (60,9)	64 (58,7)
– sí	227 (39,1)	45 (41,3)
Dolor pélvico no cíclico:		
– no	No valorado	93 (85,3)
– sí	No valorado	16 (14,7)

DM = dismenorrea; RS = relaciones sexuales.

El dolor pélvico crónico incluye dismenorrea grave, dispareunia intensa y dolores pélvicos no menstruales o no cíclicos.

En algunas mujeres que tienen lesiones endometriósicas y síntomas dolorosos, se ha planteado que éstas no sean las responsables de los síntomas dolorosos, incluso en las mujeres con dolor pélvico crónico [54,55,56].

Para que el dolor pélvico crónico pueda ser atribuido a la endometriosis identificada en una exploración diagnóstica, es preciso que desaparezca por completo luego de la ablación de todas las lesiones macroscópicas [54,57]. Por este motivo es importante que las pacientes estén en conocimiento que si la endometriosis no es la causa del dolor pélvico crónico, éste no desaparecerá luego de la ablación quirúrgica de los focos endometriósicos.

Un elemento importante a la hora de sospechar la endometriosis es la aparición de dismenorrea secundaria, intensa, de aparición al segundo o tercer día de la menstruación, esto es característico de la enfermedad. La dismenorrea primaria por endometriosis puede ser progresiva o no. La agravación de una dismenorrea primaria también nos debe hacer sospechar la presencia de endometriosis.

La dismenorrea grave está en relación con la gravedad de la lesión en las mujeres con endometriosis que consultan por esterilidad [58].

La dispareunia suele asociarse a las lesiones profundas que afectan los ligamentos útero sacros y el tabique recto vaginal. La dismenorrea grave es más frecuente cuanto mayor es la extensión de la lesión, llegando a afectar al 40 % de las mujeres con endometriosis severa (estadio IV de la clasificación americana).

Debe considerarse la posibilidad de endometriosis en pacientes que consultan por esterilidad o hipofertilidad, incluso en aquellas que ya han tenido uno o varios hijos. La endometriosis causa a nivel del aparato reproductor alteraciones variadas como son: mecánicas, hormonales, inflamatorias y/o inmunológicas [59].

a) Alteraciones mecánicas: en las pacientes con lesiones anexiales bilaterales, quistes ováricos y/o adherencias, se observa una distorsión de la anatomía que produce alteraciones mecánicas que dificultan la circulación y la fecundación de los gametos. En las pacientes con lesiones mínimas de la enfermedad o con lesiones unilaterales, la esterilidad puede ser debida a otras causas [59].

b) *Alteraciones de la ovulación:* en pacientes con endometriosis se observa un alargamiento de la fase folicular, disminución de la tasa de E2 y LH (fases folicular tardía y lútea precoz), apoptosis de las células de la granulosa, LUF síndrome (síndrome de folículo luteinizado no roto), alteración de la capacitación ovocitaria, y anomalías de la fase lútea alteración del líquido folicular por aumento de TNF (factor de necrosis tumoral), IL-1B, IL16, IL8, MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1), Endotelina-1, células Natural Killer, linfocitos B , monocitos, y disminución de factores de crecimiento del endotelio vascular. En caso de lesiones graves puede producirse una disminución de la reserva ovárica.

c) A*nomalías de la fecundación:* se constatan menores tasas de fertilización tanto en ciclos espontáneos como de TRA (técnicas de reproducción asistida). En ciclos de FIV (fertilización in vitro) se comprueba disminución de la penetración del espermatozoide en la zona pelúcida del ovocito.

d) *Anomalías de la implantación:* la implantación también se encuentra disminuida en los ciclos de FIV, con alteraciones en la unión endomiometrial, anomalías de la expresión de los genes HOXA10 y HOXA11, esenciales en los procesos de implantación, ausencia de proteínas específicas de la ventana implantatoria alphavBeta3. No se conoce si estas alteraciones están únicamente relacionadas a la maduración anómala de los ovocitos.

e) *Factores inflamatorios en el líquido peritoneal:* se producen diversos efectos nocivos que producen alteraciones sobre la movilidad de los espermatozoides, aumento del número y la actividad de los macrófagos en el peritoneo, aumento de la fagocitosis de los espermatozoides, alteraciones de la reacción acrosómica y de la penetración en la zona pelúcida del ovocito de Hámster si los espermatozoides se exponen al líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, aumento de la toxicidad directa sobre los embriones, alteración de la implantación (demostrada en el modelo murino), y de la receptividad endometrial por aumento del LIF (factor inhibidor de leucemia) y de la integrina alphavbeta3, alteraciones en la movilidad de los gametos y del transporte tubárico, y presencia de auto-anticuerpos contra antígenos ováricos y endometriales.
Berubé y col. en 1998 publican un estudio el cual muestra que la fecundidad de las mujeres con endometriosis mínima o leve no es significativamente inferior a la de las mujeres con infertilidad idiopática [11] .
A pesar de los múltiples trabajos reportados y de las líneas de investigación abiertas, el papel de la endometriosis mínima o ligera en la esterilidad sigue siendo un tema controvertido [60].
Los trabajos experimentales sobre primates muestran una buena correlación entre las lesiones moderadas y graves y la esterilidad, pero no en los casos de endometriosis mínima. En el conejo tampoco se relacionó la gravedad de las lesiones con una disminución de la fertilidad en ausencia de adherencias. Las conclusiones de estos trabajos se contradicen con las obtenidas por los resultados del estudio ENDOCAN [53] que sí evidencia diferencias. Este es un estudio de 4 años de duración, prospectivo, multicéntrico, randomizado sobre los hallazgos laparoscópicos en pacientes con endometriosis mínima o ligera sin otros factores de esterilidad asociados. Se randomizó el tratamiento quirúrgico intraoperatorio en uno de los grupos y, en ausencia de otros tratamientos posteriores, se valoraron las tasas acumulativas de gestación en un período de 36 meses en los dos grupos de pacientes con tratamiento (30,7%) y sin tratamiento (17,7%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$).
El análisis de los resultados de la bibliografía es complejo ya que no hay uniformidad en la interpretación de lo que es la endometriosis peritoneal mínima, pudiendo corresponder a formas muy diversas de la enfermedad en cuanto a la actividad de las lesiones. Seguramente los distintos tipos de lesiones endometriósicas afecten de manera diferente la fertilidad.

HALLAZGOS FÍSICOS

Los hallazgos físicos son variables, dependiendo de la gravedad y localización de las lesiones. El examen de genitales externos es habitualmente normal. Ocasionalmente el examen con valvas o espéculo revela nódulos de color violáceo o marrón en el cuello o el fondo de saco vaginal. Al examen bimanual se puede encontrar nodularidad o sensibilidad del fondo de saco, parametrios engrosados y masas anexiales.
De preferencia, el examen físico se realiza durante la menstruación o en el periodo premenstrual. De todos modos, salvo en caso de endometriomas, la exploración suele ser anodina, y muchas veces negativa. Por tanto, el examen clínico tiene un valor limitado. Esto lleva a que siempre se recurra a pruebas especiales para su diagnóstico.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Analítica. El CA-125 es un antígeno de la superficie celular hallado en derivados del epitelio celómico. Este antígeno fue hallado originalmente en el tumor epitelial de ovario, siendo útil para controlar su evolución. En la endometriosis, en cambio, tiene una baja especificidad, y por tanto no es aconsejable su uso como prueba diagnóstica fiable. Aunque podría ser útil como marcador de la evolución de la enfermedad en respuesta a un tratamiento y como detector precoz de las recurrencias, podría concluirse que su utilidad clínica es limitada.

MetrioTest. Se trata de un reciente test predictivo de la endometriosis basado en la valoración de los resultados de un análisis de sangre (CA-125) y el estudio de marcadores leucocitarios presentes en los subconjuntos de células B y T, los macrófagos y células Natural Killer presentes en el tejido endometrial por citometría de flujo [61]. Mediante un modelo de regresión logística múltiple aplicado a dos poblaciones con y sin endometriosis, se comprobó una especificidad de 95%, un valor predictivo positivo de 91% , negativo de 75%, sensibilidad de 61%.
Queda por demostrar su valor en el diagnóstico prequirúrgico de la endometriosis y su aplicación respecto al manejo clínico de estas pacientes.
Histerosalpingografía. Durante mucho tiempo se utilizó este estudio como método de presunción diagnóstica. Se consideraban a las imágenes en ovillo típicas de la

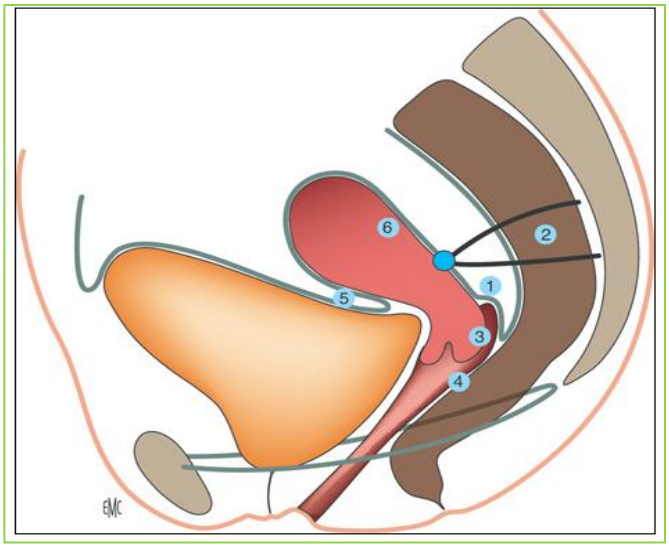
endometriosis, éstas se debían a la disposición del contraste entre las adherencias de la trompa y el ovario. Actualmente ha caído en desuso como método diagnóstico.

Resonancia Nuclear Magnética (RMN). Se plantea como una alternativa a la ecografía transvaginal o transrectal, cuando éstas no visualizan adecuadamente las lesiones ováricas o profundas. También permite visualizar adenomiosis, enfermedad que frecuentemente acompaña la endometriosis. Constituye un método de estudio no invasivo muy eficaz para la valoración de la endometriosis profunda y subperitoneal. En el interior de las lesiones endometriósicas profundas, se distingue un compartimento con afectación del torus uterinus, de los ligamentos uterosacros, del fondo de saco vaginal posterior, del tabique rectovaginal, de la pared del recto sigmoide y de los uréteres (porción pélvica), así como un compartimento anterior, con afectación de la pared vesical [62] (figura 1) . Las lesiones posteriores se acompañan con mucha frecuencia de una sínfisis más completa del fondo de saco de Douglas.

En el contexto de la infertilidad asociada a la endometriosis, el diagnóstico de una adenomiosis interna simultánea es relevante, porque este factor parece ser perjudicial para lograr una gestación, a pesar de aplicar un tratamiento quirúrgico óptimo en las pacientes infértiles con endometriosis [113].

Figura 1

Esquema que muestra las diversas localizaciones anatómicas específicas de la endometriosis profunda. 1: Ligamentos uterosacros; 2: recto sigmoide; 3: fondo de saco vaginal posterior; 4: tabique rectovaginal; 5: miometrio; 6: vejiga.



Ultrasonografía. La ecografía transvaginal no detecta los implantes endometriósicos [63]. Para el diagnóstico de endometriomas se usa la ecografía transvaginal, pero siempre debe ser suplementada con la ecografía transabdominal, ya que las grandes masas pélvicas pueden no verse con la ecografía transvaginal [67].

Los endometriomas tienen aspecto variable, desde quistes anecogénicos hasta quistes que contienen ecos de bajo nivel con componentes sólidos o sin ellos y masas de aspecto sólido [64].

El patrón ecográfico típico es de una masa pélvica quística con ecos hipoecogénicos homogéneos de bajo nivel [64].

En los últimos años se han publicado estudios que utilizan la ecografía con doppler color o power doppler para diferenciar los endometriomas de otras masas ováricas [68,69]. Dichos estudios sugieren que una imagen quística homogénea sin proliferación papilar asociada a una baja vascularización, o una imagen quística homogénea con una parte ecogénica en la cual no se detecta flujo, son hallazgos que indican la presencia de endometriomas.

Un quiste se define como poco vascularizado cuando sólo podemos visualizar con doppler color de dos a cuatro señales en toda la pared del quiste. El índice de pulsatilidad (IP) medio en quistes endometriósicos fue de 0.88 (rango de 0.36-2.28) y de 0.90 en quistes no endometriósicos (rango de 0.31-4.21). El índice de resistencia (IR) medio en quistes endometriósicos fue de 0.57 (0.33-0.96) y de 0.52 (0.25-1.05) en no endometriósicos. También se ha relacionado la presencia de vascularización alrededor del endometrioma con la existencia de dolor pélvico, demostrando que las pacientes sintomáticas tienen un menor IP en comparación con las pacientes asintomáticas.

En otros estudios [67] se ha utilizado la ecografía en tres dimensiones para el diagnóstico de endometriomas observándose un quiste homogéneo con una cápsula fibrosa engrosada y un nódulo ecodenso en la pared del quiste.

Aunque los hallazgos ecográficos son a veces inespecíficos, en general es posible diferenciarlos de los quistes hemorrágicos funcionales u otros quistes ecogénicos a través de la observación de múltiples paredes gruesas, contenidos ecogénicos homogéneos y múltiples lesiones [65]. Además a diferencia de los endometriomas los quistes hemorrágicos suelen involucionar durante los ciclos subsiguientes. La

identificación de focos ecogénicos brillantes, puntiformes o lineales en la pared del quiste es compatible con el diagnóstico de endometrioma.
El empleo de Doppler color, el Doppler pulsado o marcadores tumorales (CA-125, CA-19-9) no aumenta la precisión de la ecografía transvaginal.
Métodos de visualización directa: la laparoscopia constituye el método diagnóstico por excelencia, junto con el examen anatomopatológico de las lesiones extraídas constituyen el gold standard para el diagnóstico. Será abordada en el ítem tratamiento.

PATOLOGÍA

Desde el punto de vista macroscópico, se dividen las lesiones en típicas y atípicas.
Lesiones típicas: se presentan bajo nódulos o manchas en forma de quistes o de adherencias.
Los nódulos son lesiones de color rojo, negruzco, azulado o vino. La coloración de las lesiones puede variar según la etapa del ciclo menstrual. El tamaño varía de milímetros a varios centímetros.
Los quistes endometriósicos o endometriomas son formaciones localizadas habitualmente en los ovarios, de color negruzco "quistes de chocolate". Su tamaño varía de uno a varios centímetros.
Existen dos teorías principales que explican la formación de los endometriomas ováricos. La primera fue propuesta por Hughesdon [70] y defendida por Brosens y colaboradores [71] . En ella se supone que los endometriomas se originan a nivel de implantes superficiales del peritoneo de las fositas ováricas. Las adherencias que se forman entre el peritoneo y el ovario crean un espacio cerrado en cuyo interior las microhemorragias cíclicas producen la acumulación progresiva de sangre y de detritos. Esta acumulación provoca un rechazo del parénquima ovárico, con la invaginación progresiva en el interior del ovario de un seudoquiste tapizado por un revestimiento fibroso recubierto en parte por un epitelio glandular. Esta teoría de desarrollo de los endometriomas se verifica en más del 90% de los casos [70,71].

Más recientemente, Nisolle y Donnez han propuesto una segunda teoría, según la cual los endometriomas se deben a invaginaciones del mesotelio situado en la superficie de los ovarios, seguidas por una metaplasia celómica del tejido invaginado [72,73] .

Esta última teoría explica la aparición de endometriomas que no tienen ningún contacto con las fositas ováricas, la formación de los endometriomas multiloculares, el descubrimiento frecuente de las inclusiones mesoteliales, la observación de los folículos primordiales que rodean los endometriomas, la existencia de las invaginaciones secundarias a partir del tejido endometrial que tapiza los quistes y, sobre todo, la existencia de las zonas de continuidad entre las invaginaciones epiteliales y el tejido endometrial.

Las adherencias se forman por una reacción inflamatoria del peritoneo a las lesiones endometriósicas y posterior cicatrización, o como un intento del peritoneo a localizar las lesiones. Estas adherencias son responsables de variada sintomatología, que puede ir desde dolores inespecíficos hasta el dolor pélvico crónico.

Lesiones atípicas: fueron descritas por primera vez en 1980 por Goldstein y cols, pero la correlación anatomopatológica se debe a Jansen y cols. que las denominaron "lesiones no pigmentadas", y a Stripling y cols., que las agruparon bajo la denominación de "lesiones sutiles". Las lesiones vesiculares blancas y las manchas rojas en forma de llama son las que se corresponden con mayor frecuencia a lesiones endometriósicas. Estas lesiones aparecen a edades más tempranas que las lesiones típicas y son más activas, sobre todo las claras y las rojas.

Las lesiones claras corresponden a implantes muy recientes que posteriormente darían lugar a lesiones rojas, en las que la angiogénesis es muy marcada, para posteriormente transformarse en lesiones blancas y negras [74, 75].

Localización: las lesiones endometriósicas se ubican más frecuentemente en la pelvis. Dentro de ésta, los órganos que son afectados con mayor frecuencia son aquellos expuestos al reflujo menstrual.

Overton [76] y cols. publicaron una serie con la ubicación anatómica de los implantes endometriósicos de 500 casos analizados por laparoscopia (cuadro 3).

Cuadro 3

Ligamentos uterosacros	63 %
Ovario (implantes superficiales)	56 %
(Endometriomas)	19,5 %
Fosita ovárica	32,5 %
Peritoneo vesical	21,5 %
Fondo de saco posterior	18,5 %
Ligamento ancho	7,5 %
Intestinos	5,5%
Trompas/mesosalpinx	4 %
Serosa uterina	4,5 %

Las localizaciones extra pelvianas que afectan al aparato genital, son mucho menos frecuentes, pudiendo encontrar lesiones a nivel de vulva, periné, vagina y cuello uterino. Las localizaciones extra pelvianas extra genitales, son aún menos frecuentes, y en algunos casos excepcionales. Se han descrito lesiones en casi todos los órganos, a excepción del corazón, grandes vasos y bazo, aunque se han descrito algunos casos de esplenosis y endometriosis [89].

A nivel microscópico la endometriosis contiene cuatro componentes principales como son las glándulas endometriales, estroma endometrial, fibrosis y hemorragia. Al menos dos de estos componentes deben estar presentes para clasificar a la lesión de endometriosis, ya que ningún componente individual es patognomónico [2].
A nivel microscópico, las lesiones se dividen en precoces y avanzadas.
En las lesiones precoces (atípicas), las glándulas tienen forma y tamaño muy irregulares. Se puede encontrar glándulas con epitelio seudoestratificado al inicio de la fase folicular. La respuesta al estímulo hormonal es muy variable, pudiendo haber glándulas hipertróficas o atróficas. En la mitad de los casos existe sincronía con el día del ciclo, y cuanto mayor es la cantidad de estroma, mejor es la relación con los niveles hormonales. A veces pueden ser asincrónicos con el endometrio normal [77].
Las lesiones más activas y con más estroma son las rojas. El estroma es semejante al del endometrio normal, pero al microscopio electrónico se observan mitocondrias gigantes. Se han encontrado receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, pero en menor cantidad que en el endometrio normal.

El estudio de las lesiones endometriósicas avanzadas (típicas), se ve dificultado por la hemorragia, la formación de quistes y la fibrosis. En los quistes de larga evolución, el epitelio suele desaparecer, y ser sustituido por tejido fibrótico. En el líquido del quiste se encuentran gránulos de hemosiderina, histiocitos y productos de degradación de la sangre. Debido a la desorganización del estroma, a veces es difícil reconocerlo.
El epitelio de las lesiones avanzadas es menos funcional que el de las atípicas, y es menor la cantidad de receptores hormonales encontrados.
Es muy rara la transformación maligna (menos del 0,7 %). Para poder admitir que una endometriosis se ha malignizado hay que demostrar la presencia de tejido endometrial benigno en contacto con el tejido maligno a través de una zona de transformación. La transformación maligna puede derivar en adenocarcinoma endometrioide, adenocarcinoma de células claras, o adenoacantoma.

CLASIFICACIÓN

Se han utilizado múltiples clasificaciones para la endometriosis, de todas ellas, las más usadas son la de Acosta, la de la Asociación Estadounidense de Fertilidad (AFS). Más recientemente se han propuesto dos clasificaciones más, una propuesta por el grupo para el estudio de la endometriosis, denominada FOATI, y la otra propuesta por Adamson y col. denominada EFI.
Acosta y col. fueron los primeros en correlacionar la extensión de la enfermedad con las tasas de embarazo después de la cirugía conservadora. La clasificación de Acosta es la más sencilla, divide a la endometriosis en tres grados: leve, moderada y severa. Tiene el inconveniente de englobar en cada una de sus tres modalidades grados de extensión con pronóstico muy diferente.
La clasificación francesa FOATI [79], aunque menos extendida en su uso, evalúa con mayor precisión la actividad de las lesiones (F=Diámetro acumulado de los Focos; O=Tamaño endometrioma; A=Extensión de Adherencias; T=Estado de las Trompas, I=Inflamación de los implantes). Sin embargo, este sistema no ha sido adoptado por la mayoría de centros y la asignación de puntuación es también arbitraria sin haber sido validada clínicamente.

Adamson y cols [80] han propuesto recientemente un nuevo sistema de clasificación denominado Endometriosis Fertility Index (EFI) en base a un estudio prospectivo de

más de 400 pacientes. Este sistema tiene en cuenta los hallazgos quirúrgicos basados en la clasificación de la AFS, así como factores propios de la historia clínica de la paciente que son predictores conocidos del embarazo. Su resultado varía entre 0, peor pronóstico a 10, mejor pronóstico reproductivo. Según los autores el sistema EFI permitiría identificar los casos de buen pronóstico, en los que se permitiría una prueba de gestación espontánea y los de mal pronóstico en los que se podrían realizar directamente otras técnicas de reproducción asistida.

De todos modos, la clasificación más utilizada es la de la AFS [78], actualmente ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Se basa en la puntuación de las lesiones en el peritoneo, el ovario y la trompa. Según la suma de las puntuaciones, las lesiones se clasifican en cuatro estadios. Estadio I (mínima) con puntuación de 1 a 5, estadio II (leve) de 6 a 15, estadio III (moderada) de 15 a 40, y estadio IV con puntuación mayor a 40 (cuadro 4). Una de las críticas a este sistema es que se correlaciona mal con el pronóstico reproductivo de la paciente y con la extensión de la endometriosis infiltrante profunda. Además, el estadiaje se basa en unos puntos de corte definidos arbitrariamente y no se tiene en cuenta la actividad de los implantes endometriósicos o la presencia de enfermedad retroperitoneal.

En el cuadro 4 se muestra la clasificación de la ASRM.

Cuadro 4. Clasificación de la endometriosis ASRM.

Nombre de la paciente _____ Fecha _____

Estadio I (mínima) –1-5
Estadio II (leve) – 6-15
Estadio III (moderada) – 16-40
Estadio IV (grave) – > 40
Total _____

Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
Tratamiento recomendado _____
Pronóstico _____

	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm
PERITONEO	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
OVARIO	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20

	OBLITERACIÓN DEL FONDO DE SACO POSTERIOR	Parcial	Completa
		4	40

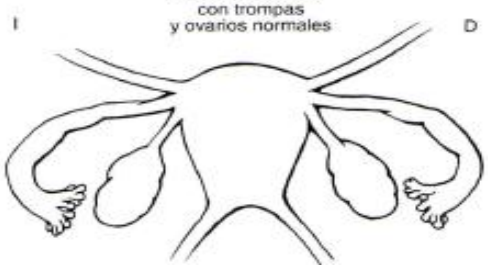
	ADHERENCIAS	< 1/3 cubierto	1/3-2/3 cubierto	> 2/3 cubierto
OVARIO	D Membranosas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	I Membranosas	1	2	4
	Densas	4	8	16
TROMPA	D Membranosas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16
	I Membranosas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

* Si el extremo fimbriado de la trompa de Falopio está completamente cerrado, se cambia el puntaje asignado a 16.

Endometriosis adicional: _____

Patología asociada: _____

Para ser utilizado con trompas y ovarios normales



Para ser utilizado con trompas y ovarios anormales

AVANCES

Actualmente hay muchas líneas de investigación abiertas que estudian las alteraciones genéticas y los fenómenos autoinmunes que acompañan a la endometriosis. Hay evidencia creciente de que los fenómenos autoinmunes, como la producción de auto-anticuerpos, pueden afectar la fertilidad en mujeres con endometriosis. Dado que son decenas los estudios que se hallan en la misma línea, citaremos sólo algunos.

En Bari, Italia, se realizo un estudio [7] cuyo objetivo era evaluar la presencia de anticuerpos anti-laminina-1 (ALN-1) en el suero y en fluidos foliculares (FF) de las

mujeres con endometriosis sometidas a fecundación in vitro, y su impacto en la maduración de los ovocitos y resultado de la fertilización in vitro (FIV).

Mediante ensayo inmunoenzimático se midieron los ALN-1en suero y FF obtenidos de 35 mujeres infértiles con endometriosis, 27 mujeres infértiles sin endometriosis (IWWE) y 50 controles. Los niveles séricos de los ALN-1 fueron significativamente mayores en mujeres con endometriosis en comparación con los controles fértiles y IWWE (P <0,001 y P <0,05, respectivamente), y una correlación positiva entre el suero y FF de los ALN-1 (r = 0,47, P = 0,004). La conclusión de los autores es que los ALN-1 se incrementan en las mujeres con endometriosis, y su presencia en FF puede afectar la maduración de los ovocitos, lo que conduce a una reducción de la fertilidad. Sin embargo, los ALN-1 parecen no tener ningún efecto sobre los resultados de la FIV.

En Río Grande do Sul, Brasil, se realizó un estudio en el cual se midieron los niveles en suero y líquido peritoneal de interleuquina (IL) -10, IL-12, IL-17 e IL-23. Se compararon los niveles en suero y líquido peritoneal de mujeres con endometriosis mínima o leve, y mujeres control sin endometriosis.
Los niveles más altos de IL-23 fueron encontrados en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, lo que sugiere un posible papel de esta citocina en estas mujeres infértiles [9].

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser dividido en expectante, médico, quirúrgico y combinado.

Conducta expectante

La conducta expectante ha sido sugerida para los casos de endometriosis mínima o leve que no presenten síntomas. Sin embargo, cuando se practica la laparoscopia diagnóstica, al poder realizar la resección o electrocoagulación de los focos o implantes, ésta se transforma en terapéutica. Además, el material extraído por biopsia se envía al laboratorio para estudio anatomopatológico.

Como mencionaremos a continuación, la medicina basada en la evidencia, demuestra claramente que la cirugía laparoscópica obtiene mejores resultados en las tasas de embarazo, en las pacientes portadoras de endometriosis estadio I y II de la clasificación ASRM, lo que pone en tela de juicio la abstención del tratamiento.

En 1997 se publicaron los datos del estudio ENDOCAN [53] . En dicho estudio, a 341 mujeres se les realizó laparoscopia por endometriosis estadio I y II. A un grupo le resecaron los implantes y al otro no. A los 3 años investigaron cuál era la diferencia en tasas de embarazo, encontrando: 30,7 % en los casos tratados y sólo 17,75 % en los no tratados. La incidencia de abortos fue de 20 % para ambos grupos. Estos datos ponen en tela de juicio el mantener una conducta expectante para la endometriosis en estadios I y II de la clasificación ASRM.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el más comúnmente utilizado para la endometriosis. Los objetivos son restaurar la anatomía pelviana, remover las lesiones endometriósicas visibles y eliminar las vías de conducción del dolor pelviano. Esta cirugía en general se denomina "conservadora" cuando se conserva la capacidad de concebir y puede realizarse por vía laparoscópica o laparotómica [2].

Los objetivos de la cirugía conservadora para la endometriosis sea por laparoscopia o por laparotomía son cuatro: a) deben extirparse completamente todos aquellos implantes visibles; b) se resecan las adherencias para restaurar el mecanismo fimbrio-ovárico de captación ovular y así elevar las tasas de fertilidad; c) mejorar o aliviar el dolor; d) disminuir los riesgos de las recurrencias.

Actualmente la laparotomía y principalmente la laparoscopia constituyen las vías quirúrgicas de elección para el tratamiento de la endometriosis.

Laparoscopia: una revisión Cochrane [10] seleccionó ensayos aleatorios que comparaban la efectividad de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de la subfertilidad asociada a endometriosis versus otras modalidades de tratamiento o placebo.

Dos estudios presentaron datos apropiados para su inclusión dentro de la revisión. Estos estudios compararon el tratamiento quirúrgico laparoscópico de la endometriosis mínima y leve con la laparoscopía diagnóstica solamente. Los resultados registrados incluyen nacidos vivos, embarazo, pérdidas fetales y complicaciones de la cirugía.

Como resultados principales se menciona que el metanálisis de los dos ensayos aleatorios muestra que la cirugía laparoscópica mejora la infertilidad asociada a endometriosis.

El ensayo más grande, realizado por el grupo ENDOCAN [53], apoya claramente este resultado, con una mayor probabilidad de embarazo (OR 2,03; IC del 95%: 1,28 a 3,24) y una mejor tasa de embarazo en curso después de las 20 semanas (OR 1,95; IC del

95%: 1,18 a 3,22), pero el ensayo más pequeño (Grupo Italiano 1999) no muestra beneficio (embarazo OR 0,76; IC del 95%: 0,31 a 1,88; nacidos vivos OR 0,85; IC del 95%: 0,32 a 2,28). Al combinar la tasa de embarazo en curso y la de nacidos vivos hubo un aumento estadísticamente significativo con la cirugía (OR 1,64; IC del 95%: 1,05 a 2,57).

Los autores concluyen que el uso de cirugía laparoscópica en el tratamiento de la endometriosis mínima y leve puede mejorar las tasas de éxito. Los ensayos mencionados tienen algunos problemas metodológicos y es necesario realizar investigaciones adicionales en esta área.

La laparoscopia ofrece la ventaja de ser un método diagnóstico que utiliza incisiones pequeñas en el abdomen, menor número de complicaciones y recuperación posoperatoria más rápida.

Se ha demostrado una menor incidencia de adherencias al comparar la laparoscopia vs laparotomía con criterio conservador [81].

Para los estadios avanzados (III-IV) algunos autores prefieren la laparotomía en vez de la laparoscopia.

Resultados del tratamiento quirúrgico

Autores	Número de casos	Tipo de cirugía	Porcentaje de embarazo
Gordstes et al.	176	microcirugía	42
Olive	77	microcirugía	47
Dequesne	83	laparoscopia	49
Bruhat	133	laparoscopia	37
Admson et al.	64	vap. con láser	38
Keye et al.	92	vap. con láser	34
Nezhar et al.	243	vap. con láser	69
Corson	43	vap. con láser	40

***Laparotomía*:** se plantean dos tipos de cirugía, la conservadora y la definitiva. La cirugía conservadora por laparotomía se reserva para aquellos casos en los que permanezcan los síntomas o la infertilidad causados por la presencia de enfermedad

residual. Esto puede ocurrir posterior a una laparoscopia con o sin tratamiento médico exitoso.

Algunos autores [82] consideran que el mejor momento para realizar la cirugía en pacientes con endometriosis, es la fase proliferativa del ciclo. En un análisis retrospectivo, este autor encuentra el doble de recurrencias cuando la cirugía se realizó durante la fase lútea.

Cuando la endometriosis se encuentra en estadios avanzados (III-IV), muchos autores prefieren el abordaje laparotómico, dada la posibilidad de cirugía intestinal o de aparato urinario.

Desde hace mucho tiempo se han propuesto variadas técnicas quirúrgicas con el objetivo de aliviar el dolor que acompaña a la endometriosis: resección de ligamentos útero sacros (Ruggi y Crosser [83]), denervación paracervical (Doyle [84]), neurectomía pre sacra entre otras, con resultados variables.

La escisión de endometriomas ofrece el mejor resultado para la fertilidad y el dolor, sin embargo, existe la posibilidad de reducir la reserva ovárica. El alivio del dolor se ve en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía pero con una elevada tasa de recurrencia en el tiempo. A largo plazo, la terapia postoperatoria con anticonceptivos orales puede tener algún beneficio en la reducción de la recurrencia de los síntomas. La histerectomía es efectiva en el tratamiento a largo plazo del dolor crónico asociado con la endometriosis [8].

Cuando la paciente presenta un estadio avanzado de la endometriosis, con paridad satisfecha y no es joven, se plantea la cirugía definitiva, que incluye histerectomía radical con anexectomía bilateral. Esto último es para eliminar la producción hormonal ovárica, indispensable para el desarrollo y crecimiento de la endometriosis [85].

Una opción válida es dejar un sector de parénquima ovárico para evitar la menopausia quirúrgica. Algunos autores reportan una recurrencia del 25% en estos casos [86].

La terapia de reemplazo hormonal puede comenzarse inmediatamente después de la cirugía no conservadora [87].

Si bien la cirugía conservadora no es curativa, mejora el dolor por algún tiempo y mejora las tasas de fertilidad. La conducta a seguir depende de cada paciente, de la extensión de la enfermedad, el potencial de recurrencia y la calidad de la cirugía**.**

Tratamiento quirúrgico y fertilidad

- ✓ Las mujeres con esterilidad y endometriosis mínima o leve que se someten a laparoscopia debería ofrecérseles una ablación o resección de los implantes y/o adhesiolisis quirúrgica, pues mejoran las probabilidades de embarazo (evidencia clase A).
- ✓ En mujeres estériles con endometriomas debe realizarse la quistectomía vía laparoscopia, ya que mejora las posibilidades de embarazo (evidencia clase B).
- ✓ En mujeres estériles con endometriosis grado III-IV se debería ofrecer un tratamiento quirúrgico pues parece mejorar las perspectivas de embarazo (evidencia clase B).

Tratamiento médico

El tratamiento médico de la endometriosis se originó a causa de varias observaciones: a) el embarazo parecía tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo de la enfermedad; b) los implantes parecían tener una naturaleza hormono-dependiente; c) todas las mujeres con endometriosis tienen alteraciones en el ciclo de ovulación. Esto llevó a que se diseñen diversas estrategias médicas para crear un patrón anovulatorio crónico (Danazol), un seudoembarazo (anticonceptivos orales combinados), o un estado posmenopáusico (análogos de la GNRH) [2].

El objetivo primario del tratamiento médico es suprimir la función ovárica al disminuir la producción de estrógenos, y detener el crecimiento de los implantes o focos endometriósicos. Secundariamente se produce la atrofia glandular y la decidualización del estroma contenido en los implantes.

La terapia médica es efectiva para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, pero no mejora la fecundidad en pacientes estériles con endometriosis mínima o leve, por lo tanto no debe ser ofrecido con esa finalidad.

Anti inflamatorios no esteroideos (AINE): si bien los AINE no tratan directamente las lesiones endometriósicas, se utilizan desde hace tiempo para el dolor ligado a la endometriosis. Los AINE se suelen utilizar como un tratamiento simple de primera línea para la endometriosis porque poseen pocos efectos secundarios y muchos de ellos se venden sin prescripción. Los AINE (incluidos los inhibidores de la COX2) inhiben la producción de prostaglandinas. Se cree que las prostaglandinas, sustancias de producción local, son las responsables del dolor de la endometriosis. Es posible que los AINE adquiridos sin prescripción sean tomados en dosis insuficientes para aliviar el dolor. Sin embargo, el consumo de dosis elevadas de AINE puede causar efectos secundarios. Una revisión Cochrane reciente de 31 estudios que compararon AINE vs placebo para la dismenorrea primaria, halló un aumento estadísticamente significativo del riesgo de efectos adversos en el aparato digestivo (por ejemplo náuseas y diarrea) y el sistema nervioso (por ejemplo cefaleas, somnolencia, mareos, y sequedad de la boca) [90]. Los AINE son analgésicos que inhiben las ciclooxigenasas (COX), con la consiguiente inhibición de la producción de prostaglandinas y el alivio de los cólicos [90, 91]. El primer fármaco con este mecanismo de acción fue el ácido acetilsalicílico, introducido en 1899. Sin embargo, el término AINE no se utilizó hasta los años cincuenta cuando se desarrolló la fenilbutazona. Desde entonces los AINE comenzaron a utilizarse en forma más generalizada [90,92].

Dado que la síntesis de prostaglandinas en las lesiones endometriósicas causa dolor, los inhibidores de la ciclooxigenasa han demostrado ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea, no así para el dolor pelviano fuera de la menstruación. Varios estudios controlados han demostrado la eficacia de los AINE para el tratamiento de la dismenorrea.

Anticonceptivos orales combinados (ACO): desde hace más de cincuenta años se utilizan los ACO en el tratamiento de la endometriosis, ya que inducen un estado de pseudoembarazo, inicialmente se usaron a dosis altas [93,94]. Los ACO inducen decidualización y crecimiento inicial del tejido endometriósico, seguido más tarde de atrofia. En la literatura se encuentran pocos datos concluyentes que incluyan los ACO como tratamiento de primera línea en la endometriosis, excepto en la mujer joven.

En un metaanálisis de Cochrane [95], de varios estudios analizados, sólo uno cumplía los criterios de inclusión. Las intervenciones fueron seis meses de tratamiento con ACO de baja dosis (0,02 mg de etinilestradiol con 0,15 mg de desogestrel tomados diariamente

en forma cíclica), o una inyección mensual subcutánea de groserelin 3,6 mg. Las mujeres incluidas en esta revisión (57), tenían endometriosis confirmada por endoscopía. Como resultados a los seis meses se destaca que no hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto a la reducción de la recurrencia de dismenorrea posterior al tratamiento (OR 0,48; IC del 95%: 0,08 a 2,90), no se observaron pruebas de una diferencia significativa en el dolor no menstrual entre los grupos (OR 0,93; IC del 95%; 0,25 a 3,53), al final del tratamiento se observó una reducción severa en ambos grupos de la dispareunia, sin embargo no se observaron pruebas de una diferencia significativa entre los dos grupos al final del tratamiento para la dispareunia en general (OR 4,87; IC del 95%: 0,96 a 24,65). Como conclusión final, podría decirse que tanto el groserelin como los ACO son igualmente eficaces para tratar el dolor no menstrual, siendo el groserelin más eficaz para tratar el dolor menstrual (principalmente porque impide la menstruación), pero teniendo más efectos colaterales que los ACO. Cuando hay contraindicación para el uso de ACO, el groserelin podría ser una alternativa aceptable a largo plazo para los síntomas dolorosos de la endometriosis .

Los síntomas reaparecen en la mayoría de las pacientes a los seis meses de suspendido el tratamiento.

Progestágenos: se piensa que el mecanismo de acción de estos agentes se ejerce a través de la decidualización del tejido endometrial con atrofia eventual [2]. Los progestágenos poseen efecto anti estrogénico directo propio y anti gonadotropo en administración prolongada, también posee efecto anti inflamatorio por medio de su acción sobre las metaloproteasas de la matriz. Éstas son una familia de enzimas capaces de degradar algún componente de la matriz extracelular. Varios trabajos han demostrado que algunas metaloproteasas de la matriz están sobre expresadas en las lesiones endometriósicas y que podrían participar en los procesos invasivos de la enfermedad [96]. El acetato de medroxiprogesterona (MPA) es el progestágeno más utilizado en Estados Unidos. Varios estudios han demostrado que el MPA es efectivo para el alivio del dolor pelviano, pero no de la dispareunia.

Con respecto a la fertilidad, varios estudios randomizados han demostrado que las tasas de embarazo con MPA vs conducta expectante son similares, concluyendo que no mejora la fertilidad en las pacientes con endometriosis mínima o leve [97,98,99].

Telimaa [101] en 1988 comparó la eficacia de la MPA y de un placebo sobre las tasas de embarazos clínicos en mujeres con endometriosis, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos.

Una revisión Cochrane [100] reportó que tanto el MPA como el anti progestágeno gestrinona son efectivos para el tratamiento de los síntomas dolorosos de la endometriosis. Los progestágenos administrados en la fase luteínica no son efectivos. Estas conclusiones deben ser tomadas con cautela dada la falta de ensayos controlados con placebo.

Danazol: este compuesto hormonal fue el primero en ser utilizado en el tratamiento de la endometriosis (1971). Es una sustancia antigonadotropa que tiene una actividad androgénica y anabolizante moderada, sin propiedades estrogénicas y progestágenas. Inhibe la síntesis de gonadotrofinas hipofisarias (FSH y LH), lo que produce un frenado de la actividad ovárica con supresión de la ovulación, atrofia del endometrio e hipoestrogenia. La amenorrea y la atrofia endometrial son la base para su utilización en el tratamiento de la endometriosis.

En dos estudios randomizados y controlados que agrupaban 105 mujeres estériles con endometriosis mínima o leve, las tasas de embarazo no mejoraban con Danazol en comparación al manejo expectante (OR 2,7;IC del 95% 0,53 a 12,46) [101,102,103].
En general se acepta que el Danazol para ser efectivo, debe provocar amenorrea. Una dosis de 600 a 800 mg/día logra amenorrea en 90-100% de las mujeres. La duración del tratamiento no debe ser menor de 3 a 6 meses.

Un metaanálisis del grupo Cochrane [104] demostró claramente la eficacia sobre los síntomas dolorosos y sobre los implantes endometriósicos frente a placebo, y de forma comparativa a análogos de la GnRH, como la MPA a grandes dosis. La conclusión de los autores es que el Danazol es efectivo para el tratamiento de los síntomas y signos de la endometriosis. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a la aparición de efectos secundarios androgénicos (algunas veces irreversibles).

El Danazol posee varios efectos adversos, lo que en ocasiones limita su uso. Actualmente el empleo de Danazol ha disminuido, recomendándose en enfermas que no responden a otros tratamientos.

Gestrinona: es un 19-noresteroide antiprogestacional que limita la liberación de gonadotrofinas y bloquea el pico de LH. Su acción sobre la célula endometrial se debe al hipoestronismo, la disminución de receptores de estrógenos y progesterona, junto con un aumento de la 17 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como también una acción androgénica.

La dosis terapéutica es de 2,5 mg, dos o tres veces por semana por un máximo de seis meses. Los estudios que han comparado su efecto con el Danazol reportan resultados similares en cuanto a amenorrea, dolor pélvico y dispareunia, como en la disminución del volumen mamario, sofocos, acné, hirsutismo, aumento de la libido y aumento de peso. Debe brindarse un método no hormonal como anticonceptivo, hasta que las pacientes entren en amenorrea. Actualmente se ha disminuido el uso tanto de Gestrinona como de Danazol.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH): la GnRH es una hormona es de origen hipotalámico que constituye el principal vínculo entre el cerebro y la hipófisis en la regulación de las funciones gonadales jugando un rol fundamental en la reproducción humana.

La administración de los agonistas de la GnRH (a dosis suficiente y mantenida), induce un efecto agonista prolongado sobre el receptor hipofisario de la GnRH, lo que aumenta la secreción de FSH y LH (efecto "flare up"). Este efecto es seguido por una inhibición prolongada de la secreción de la FSH y LH debido a la desaparición de los receptores ("down regulation"), lo que genera un estado hipogonadotrópico, y por ende un hipoestrogenismo mantenido [105,106].

La potencia de los agonistas de la GnRH provoca una verdadera "castración médica transitoria y reversible"

El mejor momento para la administración del GnRH es la fase lútea. De esta manera se reduce el efecto "flare up" o el aumento de los estrógenos durante los primeros quince días de tratamiento ("down regulation") [107].

El tratamiento debe mantenerse al menos 3 a 6 meses. Los efectos secundarios son numerosos y son más frecuentes con dosis más altas [108]. Los más importantes son los síntomas neurovegetativos, similares a los de la menopausia, y los cambios en el

metabolismo óseo, que generan una pérdida de masa ósea trabecular a partir del tercer mes de tratamiento.

En un metaanálisis Cochrane del 2004[109] se incluye un solo estudio sobre el tratamiento del dolor ligado a la endometriosis que compare los agonistas de la GnRH con el placebo. Es el estudio de Dlugi[110] basado en 52 pacientes aleatorizados entre acetato de leuprolide y placebo en 6 meses ha demostrado una mejoría significativa de la puntuación del dolor en las pacientes tratadas con GnRH respecto al placebo. La mejoría del dolor se ha mantenido en gran parte durante los 12 meses de seguimiento.

En el metaanálisis de Prentice [109] se reunieron 15 estudios que evaluaron el dolor ligado a la endometriosis comparando a agonistas de la GnRH vs Danazol (400-800 mg). Este metaanálisis ha demostrado que los análogos de la GnRH son tan efectivos como el Danazol según la escala AFSr y los dolores pélvicos para duraciones medias de 6 meses. Cuando este metaanálisis compara a los agonistas de la GnRH entre ellos (dosis o vía de administración diferente), no encuentran diferencias entre los grupos en lo que respecta a la puntuación AFSr, los síntomas y los efectos adversos.

Busacca [111]propuso utilizar análogos de la GnRH en el postoperatorio con el objetivo de evitar las recidivas tras el tratamiento quirúrgico de la endometriosis. Este autor aleatorizó un grupo de 89 mujeres después de tratamiento conservador laparoscópico de endometriosis en estadio III o IV, entre una inyección mensual de acetato de leuprorrelina de liberación prolongada 3,75 mg durante 3 meses (n 44), y la abstención del tratamiento (n 45). Se hizo un seguimiento durante 6 meses evaluando dolor, fertilidad y signos objetivos de recidiva de la enfermedad. Este estudio no pudo demostrar ninguna ventaja en el tratamiento de las pacientes con endometriosis en estadio III-IV tratadas quirúrgicamente con una secuencia de agonistas de la GnRH postoperatoria.

Tratamiento médico y fertilidad:

- ✓ el tratamiento médico es efectivo para el alivio del dolor asociado a la endometriosis, pero no mejora la fecundidad en pacientes estériles con endometriosis mínima o leve y no debe ser ofrecido para ese fin (evidencia clase A).

Tratamiento combinado (médico-quirúrgico)

El tratamiento médico prequirúrgico reduce la vascularización pélvica y el tamaño de los implantes endometriósicos, lo que disminuye la pérdida sanguínea intraoperatoria y en número de resecciones quirúrgicas necesarias.

El tratamiento médico postquirúrgico tiene como finalidad eliminar los implantes residuales en pacientes con enfermedad severa, en las cuales la resección de todos los implantes no ha sido posible.

Varios estudios aleatorizados han comparado el uso postoperatorio de los análogos de la GnRH vs. manejo expectante, no encontrando diferencias significativas en las tasas de embarazo [114, 115]. Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparó Danazol postquirúrgico vs. conducta expectante [116]. Otro estudio aleatorizado comparó el tratamiento postoperatorio con análogos de la GnRH o Danazol vs. no tratamiento durante tres meses previo a la estimulación ovárica para ciclo de fertilización in vitro (FIV), no encontrando diferencias significativas en cuanto a la tasa de embarazo [117, 118].

Tratamiento combinado y fertilidad:

- ✓ El tratamiento médico postquirúrgico no mejora las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis moderada o severa por lo que no es recomendado (evidencia clase A).

Nuevas tendencias terapéuticas

Actualmente existen líneas de investigación abiertas que proponen diversos tratamientos para la endometriosis. Entre ellos mencionamos: inhibidores de la aromatasa, el citrato de raloxifeno, moduladores selectivos de los receptores de progesterona, la mifepristona, los antagonistas de la GnRH, y algunos inmunomoduladores (factor anti TNF o pentoxifilina).

RESUMEN

A pesar de que la endometriosis fue descrita hace más de 150 años, y los avances en cuanto a la epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, quedan muchas cuestiones sin respuesta.

Con respecto a la fertilidad, la evidencia actual demuestra claramente que ningún tratamiento médico mejora fecundidad en pacientes estériles con endometriosis (estadio I-II).

El tratamiento quirúrgico en estadios precoces (I-II) con ablación o resección de los implantes y adhesiolisis mejora la fertilidad.

Sería de esperar que a futuro, con los avances en las áreas de inmunobiología, farmacología y genética (principalmente), puedan ser mayores las opciones en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento, y por tanto menor su repercusión en la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. Am J Obstet Ginecol 1927; 14: 422-69.
2. Copeland Larry J, Jarrell John F, McGregor James A.: Ginecología 1994.
3. Eskenazy B., Warner L. M. Epidemiology of endometriosis. Obstet. Ginecol. Clin. North Am. 1997; 24:235-258.
4. Olive D. L., Schwartz L.B. Endometriosis. N. Engl. J. Med.1993; 328: 1759-1769.
5. Lu P.Y., Ory S.Y. Endometriosis: current management. Mayo Clin. Proc. 1995; 70: 453-463.
6. Miyazawa K. Incidence of endometriosis among Japanese women. Obstet. Ginecol. 1976; 48: 407-409.
7. Caccavo D, Pellegrino NM, Totaro I, Vacca MP, Selvaggi L, Depalo R. Anti-laminin-1 antibodies in sera and follicular fluid of women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011 May-Jun; 24 (2): 481-8.
8. Diwadkar G. B, Falcone T. Semin Reprod Med. 2011 Mar; 29(2):124-9. Epub 2011 Mar 24. Surgical management of pain and infertility secondary to endometriosis.
9. Andreoli C. G, Genro V. K, Souza C. A, Michelon T, Bilibio J. P, Scheffel C, Cunha-Filho J. S. Fertil Steril. 2011 Jun 30; 95(8):2477-80. Epub 2011 Mar 10. T helper (Th)1, Th2, and Th17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis.
10. Jacobson T. Z, Barlow D. H, Koninckx P. R, Olive D, Farquhar C. Cirugía laparoscópica para la subfertilidad asociada a la endometriosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Berube S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. Fertility & Sterility 1998; 69(6):1034-41.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422.

13. Beliard A. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherina and integrins in endometrium and endometriosis. Fertil Steril 1997; 77: 266-72.
14. Bridges JE. Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 696-700.
15. Gaetje R. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. Lancet 1995; 346: 1463-4.
16. Halban J. Hysteroadenosis metastatica: Die Lymphogene genese der sogenannten Adenofibromatosis heterotópica. Arch Gynaekol 1925; 124:457.
17. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925; 10: 649.
18. Ridley JH. The histogenesis of endometriosis: A review of facts and fancies. Obstet Gynecol Surv 1968; 23:1.
19. Witz CA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 566-85.
20. Scott RB, Te Linde RW. External endometriosis-the scourge of the private patient. Ann Surg 1950; 131: 697.
21. Lloyd FP. Endometriosis in the negro woman. Am J Obstet Gynecol 1964; 89: 468.
22. Norwood GE. Sterility and fertility in women with pelvic endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1960; 3:456.
23. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. Obstet Gynceol. 2003; 102: 397-408.
24. Redwine DB. Peritoneal pockets and endometriosis: Confirmation of an important relationship, with further observations. J Reprod Med 1989b; 34: 270.
25. Goodall JR. A study of endometriosis, endosalpingosis, endocervicosis, and peritoneo-ovarian sclerosis: A clinical and pathological study. Philadelphia: JB Lippincott, 1943.
26. Kashima K., et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2004; 84: 61- 4.
27. Treloar SA, et al. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. Fertil Steril.1999; 71:701-10.
28. Cramer DW, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. Jama 1986; 255: 1904-8.
29. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. British Medical Journal 1993; 306: 182-4.

30. Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiology 1998; 9: 504-10.
31. Gruppo Italiano per lo Estudio dell´ Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod, 2001; 16: 2668-71.
32. Huffman JW. Endometriosis in young teen-age girls. Pediatr Ann 1981; 10: 44-9.
33. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. Obstet Gynecol 1987; 69: 412-5.
34. Berger MJ, Alper MM. Intractable primary infertility in women exposed to diethylstilbestrol in utero. J Reprod Med 1986; 31: 231-5.
35. Stillman RJ, Miller LC. Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. Fertil Steril, 1984; 4: 369-72.
36. Missmer SA, et al. In utero exposures and the incidence of endometriosis. Fertil Steril 2004; 82:1501-8.
37. Koninckx PR. The physiopathology of endometriosis: pollution and dioxin. Gynecol Obstet Invest 1999; 47 Suppl 1: 47-9; discussion 50.
38. Mayani A, et al. Dioxin concentrations in women with endometriosis. Hum Reprod 1997; 12: 373-5.
39. USEPA (United States Environmental Protection Agency) (1997). Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. 1997.
40. Von Rokitansky C.Uber Uterusdrusen-Neubildung. Ztschr Gesellsch Aerzte Wien 1860; 16: 577.
41. Rier SE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Fundamental and Applied Toxicology 1993; 21:433-441.
42. Bailey MT, Coe CL. Enometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. Human Reproduction 2002; 17: 1704-1708.
43. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. Environmental Health Perspectives 1995; 103(Suppl 7):151-156.
44. Tabibzadeh S. Cytokines and the hypothalamic-pituitary-ovarian-endometrial axis. Human Reproduction 1994; 9: 947-967.

45. Rier S, Yeaman G. Immune Aspects of Endometriosis: Relevance of Uterine Mucosal Immune System. Department of Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, New York. 1997.
46. Taylor MJ, et al. 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) increases the release of tumor necrosis factor-alpha (TNF) & induces ethoxyresurofin-O-deethylase (EROD) activity in rat Kupffer's cells (KCs). Toxicologist 1990; 10:276-282.
47. Clark GC, et al. Tumor necrosis factor involvement in 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated endotoxin hypersensitivity in C57BL/6j mice congenic at the Ah locus. Toxicology & Applied Pharmacology 1991; 111:422-431.
48. Hoglen N, et al. Effects of xenobiotics on serum tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) release after LPS in rats. Toxicologist 1992; 12:290-297.
49. Zhao D, Pritts EA, Chao VA, Savouret JF, Taylor RN. Dioxin stimulates RANTES expression in an in-vitro model of endometriosis. Molecular Human Reproduction 2002; 8: 849-854.
50. Rier S, Foster W. Forum: environmental dioxins and endometriosis. Toxicological Sciences 2002; 70:161-170.
51. Bulun SE, Zeitoun KM, Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 182: 767-775.
52. Meyer R. The status of adenomyosis and adenomyoma, with a discussion of seroepithelial adenomyosis and sacomatose adenomyometritis. Zel Gynecological 1919; 43: 745-750.
53. Marcoux S, Malheux R, S.B. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997; 337:217-22.
54. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. Dis Colon Rectum 1994; 37: 747-53.
55. Baker HR, Symonds EM. The resolution of chronic pelvic pain after normal laparoscopy findings. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 835-6.
56. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women

and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Hum Reprod 1996; 11: 387-91.

57. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. Fertil Steril 1998; 69: 702-8.
58. Momoeda M, Taketani Y, Tarakawa N. Is endometriosis really associated with pain? Ginecol Obstet Invest 2002; 17: 1245-1247.
59. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Endometriose et infertilite. Corps Medical. ENDOFRANCE 2003. http://www.endofrance.org (/canisversionmedecin.html).
60. Audebert A. Endometriose et sterilite: place du traitement medical. http://www.gyneweb.fr.
61. Gagné D, Rivard M, Pagé M y cols. Development of a nonsurgical diagnostic tool for endometriosis based on the detection of endometrial leukocyte subsets and serum Ca-125 levels. Fertil Steril 2003; **80:** 876-885.
62. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease Radiology 2004 ; 232: 379-389.
63. Friedman H, Vogelzang RL, Mendelson EB, et al. Endometriosis detection by US with laparoscopic correlation. Radiology. 1985; 157:217.
64. Kupfer MC, Schwimmer SR, Levovic J. Ttransvaginal sonographic appearance of endometriomas: spectrum of findings. J Ultrasound Med 1992; 11:129.
65. Atri M, Nazarnia S, Bret P, et al. Endovaginal sonographic appearance of benign ovarian masses. Radiographics 1994; 14: 147.
66. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M, et al. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed doppler in the diagnosis of endometrioma. Fertil Steril 1997; 67: 487.
67. Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Deb S. Three-dimensional ultrasonography characteristics of endometriomata. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 718-724.
68. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risavalto A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. Human Reproduction 1998; 13: 1691-1695.
69. Alcázar JL. Transvaginal colour Doppler in patiens with ovarian endometriomas and pelvic pain. Human Reproduction 2001; 16: 2672-2675.

70. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. 1957; 64:481-487.
71. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. Fertil Steril 1994; 61: 1034-1038.
72. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. Hum Reprod. 1996; 11: 641-646.
73. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68: 585-596.
74. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Three dimensional architectures of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 1992; 57: 980.
75. Donnez J, Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, et al. Current thinking on pathogenesis of endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2002; 54 S52.
76. Overton C, Davis C, Macmillan L, Shaw RW. An Atlas of Endometriosis. 2ª edición. UK 2002 The Parthenon Publishing Club p.15.
77. Metzger DA, Olive DL, Haney AF. Limited hormonal responsiveness of ectopic endometruim: Histologic correlation with intrauterine endometrium. Hum Patol 1988; 19: 1417.
78. Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817-21.
79. Tran DK: Classification de l'endométriose par la méthode FOATI. Contr. Fertil. Sexualité, 1994; 22:817-23.
80. Adamson D, Pasta D. Endometriosis fertility index: the new, validated enddometriosis staging system. Fertil Steril 2010; 94: 1609-15.
81. Cook AS, Rock JA. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1991; 55: 630-680.
82. Schweppe KW, Ring D. Peritoneal defects and development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery duringthe menstrual cycle. Fertil Steril. 2002; 78:763.
83. Ruggi J, Crossier HG. En: Ruggi J, Crossier HS, editores. Gynecology. St Louis: CV Mosby; 1915.
84. Doyle JB. Paracervical uterine denervation by transection of the cervical plexus for the relief of dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol. 1955;70: 11.

85. Wheeler JH, Malinak RL. Recurrent endometriosis: Incidence, management and prognosis. Am J Obstet Gynecol.1983; 146: 247.
86. Henderson AF. A retrospective study of estrogen replacement therapy following hysterectomy for treatment of endometriosis. En: Shaw RE, editor. Parthenon; 1989.p.131.
87. Schmidt EJ. New perspectives in hormonal therapy for endometriosis. En: Genazzani AR, et al, editores. Advancesin gynecological endocrinology. Vol 2 Carnform: Parthenon Publishing; 1988 p.139-148.
88. Strathy C, Molgaard CA, Coulman CB. Endometriosis and infertility: A laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. Fertil Steril 1982; 38:667.
89. Sinder C. Splenoendometriosis. Am J Obstet Gynecol.1965; 92: 6.
90. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea(Cochrane Review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley &Sons Ltd. CD001751.
91. Dawood MY. Current concepts in the etiology and treatment of primary dysmenorrhea. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 1986; 138(Suppl):7-10.
92. Hart FD, Huskisson EC. Non –steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. Drugs 1984; 27(3):232-55.
93. Gambone JC, Mittman BS, MunroMG, Sciali AR, Winkel CA. Chronic pelvic pain/ Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. Fertil Steril 2002; 78: 961-72.
94. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 620-32.
95. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database System Rev 2000; 2 (CD 001019).
96. Perrot-Applanat M. Metalloprotéases et pathologies gynécologiques. Réal Gynécol Obstet 2004; 93: 51-6.
97. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? Br Med J 1987; 294: 1117-9.

98. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. Fertil Steril 1987; 47: 40-5.
99. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo controlled study. Fertil Steril 2000; 74: 24–30.
100. Prentice A, Deary AJ,and Bland, E. Progestágenos y anti-progestágenos para el dolor asociado a endometriosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
101. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. Fertil Steril 1988; 50; 872-5.
102. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of Danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective randomized study. J Reprod Med 1988; 33: 179-83.
103. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1345-50.
104. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4 (CD 000068).
105. Agarwal SK. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications. J Reprod Med 1998; 43: 293-8.
106. Ortmann O, Diedrich K. Pituitary and extra-pituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and it´s analogues. Hum Reprod 1999; 14: 194-206.
107. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. Fertil Steril. 2000; 73: 1089-1096.
108. Olive DL. Medical treatment: Alternatives to Danazol. In: Schenken RS, ed. Endometriosis: Contemporary concepts in clinical management. Philadelphia: JB Lippincott, 1989a:189-211.
109. Prentice A, Deary AJ., Goldbeck-Wood S, Franquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2 (CD 000346).

110. Dlugi AM, Miler JD, Knitle J. Lupron Study Group. Lupron® depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo controlled double-blind study. Fertil Steril 1990; 54: 419-27.
111. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symtomatic endometriosis stage III-IV: a randomised controlled trial. Hum Reprod 2001;16: 2399-402.
112. Zondervan KT, Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Jianghai L, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. Nature Genetics 2011; 43: 56-51.
113. Darai E, Marpeau O. Thomassin I. Dubernard G, Barranger E, Bazot M. fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results. Fertile Steril 2005; 84: 945-50.
114. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br J Obstet Gyneacol 1999; 106: 672-7.
115. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M. post. Operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2001; 16: 2399-402.
116. Bianchi S, Busacca M, Agnoli b, Candiani M, Calia C, Vignali M. effects of 3 month therapy with Danazol after laparoscopic surgery for stage III-IV endometriosis: a randomized study. Hum Reprod 1999; 14: 1335-7.
117. Parazzini F, fedele L, Busacca M, Falsetti L, pellegrini s, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. Am Obstet Gynecol 1994; 171: 1205-7.
118. Tsai YL, Hwang JL, Loo TC, Cheng WC, Chuang J, Seow KM. short-term postoperative GnRH analogue or Danazol treatment after conservative surgery for stage III or IV endometriosis before ovarian stimulation: a prospective, randomized study. J Reprod Med 2004; 49: 855-9.