

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

"CORRELACION VIDEOLAPAROSCOPICA E HISTOLOGICA DE LESIONES SOSPECHOSAS DE ENDOMETRIOSIS EN MUJERES CON ESTERILIDAD"

DR. ALBERTO ALVARADO DURAN PROFESOR TITULAR

DR. JESUS BUSTOS LÓPEZ SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL

Stamp: FACULTAD DE MEDICINA, SET. 22 1994, SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES, DEPARTAMENTO DE POSGRADO MLCV

T E S I S PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA AUTOR: DR. HENRY ARISTOTELES MATEO SANEZ

Profesor Titular: Dr. Alberto Alvarado Durán Asesor: Dr. Héctor Hugo Bustos López



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Al Alma Mater, el Instituto
Nacional de Perinatología
que me brindó la oportunidad
de realizarme.

Al Dr. SAMUEL KARCHMER K.
Mi maestro y ejemplo,
Gracias por su filosofía y
mística institucional.

Al Dr. ALBERTO ALVARADO DURAN
Por la fortuna de haber contado
con la tutoría, orientación,
apoyo y amistad, GRACIAS.

Mi agradecimiento sincero
Al Dr. Alberto Kably Ambe
por su apoyo en la realiza-
ción de éste trabajo.

 Mi agradecimiento honrado al
Dr. Hugo Bustos López por el
apoyo que me brindó al
dirigir y revisar éste trabajo.

 A la Dra. Graciela Crespo M.,
Dra. Guadalupe Nava Loya,
Dr. Alberto Vielma Valdés,
Dr. Manuel Perez Ocharán por
su valiosa cooperación en la
culminación de éste trabajo.

 Al Dr. Felipe Vadillo O.
Mi maestro y amigo, gracias por
sembrar en mí la semilla de la
investigación.

Con agradecimiento y amor en mi corazón puedo decir ahora, como Nefi, un profeta de la antigüedad:

" Y yo, nací de buenos padres ".

A mi madre, que me ha enseñado con su ejemplo a enfrentar con coraje, paciencia y sabiduría, los retos diarios de la vida , y con su amor, dedicación y comprensión ha hecho de mí un hombre de propósitos firmes.

A mi padre, que admiro por su integridad, su carácter firme y dulce a la vez. Su ejemplo y enseñanza sembrada fueron mi inspiración y motivo de constante superación.

A mi amada esposa, por su apoyo
inmensurable en los momentos más
difíciles de mi existencia, por
dar luz a mi vida, por fortalecerme
y animarme con su amor y comprensión,
es ella quien merece en realidad
el mérito de mi realización personal
y profesional. T E A M O

A mis pequeñas hijas Melissa, Victoria y
Daniela que han iluminado mi vida con sus
caritas sonrientes, a pesar de nuestra
convivencia limitada, pero siempre en mi
mente y haciendo vibrar hasta la fibra
más profunda de mi corazón, ante la
oportunidad de ser un buen padre.

A mis hermanos, quienes me brindaron
incondicionalmente el tesoro más preciado
que poseen : su cariño.

INDICE

PAGINAS

SINTESIS DEL PROYECTO	1
MARCO TEORICO	2
DEFINICION	2
FRECUENCIA	2
FACTORES DE RIESGO	3
CAUSAS DE ENDOMETRIOSIS	10
CLASIFICACION	16
ENDOMETRIOSIS: CAUSA Y FISIOPATOLOGIA DE LA ESTERILIDAD	18
CUADRO CLINICO	23
DIAGNOSTICO	26
RAZONES DE LA INVESTIGACION	29
OBJETIVOS	29
HIPOTESIS	30
MATERIAL Y METODOS	30
ANALISIS ESTADISTICO	35
RESULTADOS	35
DISCUSION	37
TABLAS	41
GRAFICAS	50
LEYENDA DE GRAFICAS	53
BIBLIOGRAFIA	54

SINTESIS DEL PROYECTO

La endometriosis es una de las patologías más comunes de las mujeres en edad reproductiva; sin embargo, la incidencia real es desconocida, habiéndose reportado su presencia en 12 a 22% de mujeres sometidas a laparoscopia por diversas razones ginecológicas.

En algunos casos ocasiona dolor pélvico y/o esterilidad, pero también es encontrado en mujeres asintomáticas. A menudo el diagnóstico de implantes endometriósicos en el peritoneo ha sido establecido por la simple visualización directa a través del laparoscopio. En años recientes ha habido conocimiento de manifestaciones atípicas de ésta patología, tales como lesiones no pigmentadas y lesiones ocultas en defectos peritoneales, por lo tanto, la confirmación histológica ha llegado a ser más importante.

El diagnóstico de ésta enfermedad, depende inicialmente del conocimiento del ginecólogo de diferentes tipos macroscópicos de lesiones y cuidado al tomar las biopsias y en segundo lugar sobre la examinación histológica hecha por el patólogo.

En el presente estudio, se tomarán biopsias de lesiones que sugieran endometriosis en peritoneo pélvico, así como de ligamento uterosacro normal en quienes no haya evidencia macroscópica de ésta enfermedad, en mujeres sometidas a laparoscopia como parte del estudio integral que se efectúa a mujeres con esterilidad primaria o secundaria en el Instituto Nacional de Perinatología.

MARCO TEORICO

DEFINICION

La endometriosis es un padecimiento benigno, caracterizado por la presencia y proliferación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Este endometrio ectópico tiene capacidad de crecer, infiltrar e incluso diseminarse en una forma parecida a la del tejido maligno (1). Sin embargo, es raro que haya cambios histológicos de malignidad.

FRECUENCIA

Es difícil determinar la frecuencia exacta de la endometriosis, principalmente por un 30 % de enfermedad subclínica. Houston mostró que la prevalencia en la intervención quirúrgica es muy variable (de cero a más de 50%) debido a los grupos elegidos para el estudio (2). Prevalencia es el porcentaje de una población con el padecimiento, antiguo y nuevo, en un tiempo específico. Como sería de esperar, la prevalencia es más alta cuando las pacientes cuyos interrogatorios ginecológicos son compatibles con las manifestaciones clínicas de la endometriosis como son: dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia y esterilidad. La prevalencia en los Estados Unidos es del 10% en la población general y la incidencia, que es el ritmo al cual surgen casos nuevos entre individuos que no tienen la enfermedad, pero que están bajo riesgo, es estimado en 2.5/1000 mujeres-año.

Puede ocurrir desde la menarquía hasta la menopausia y es importante enfatizar que es más común encontrarlo al momento de la laparoscopia en adolescentes que padecen dolor pélvico. La paciente más joven con evidencia histológica tenía 10.6 años de edad y solo había menstruado 3 veces. Aunque la mayoría de los casos son detectados durante la tercera o cuarta década de la vida. El promedio de edad para pacientes con endometriosis leve, moderada y severa asociado a esterilidad fué de 27 años (2), aunque también se ha reportado su presencia en la postmenopausia.

FACTORES DE RIESGO

Han sido sugeridas en la literatura diversas características personales como factores de riesgo. Algunos se han descrito como causa y como consecuencia de la enfermedad que se describen a continuación.

EDAD

La endometriosis puede ocurrir desde la menarca hasta la menopausia, mostrando una relación constante con la edad, ya que la mayoría de los investigadores han observado que el diagnóstico suele limitarse a los años menstruales o de procreación. Houston y cols. encontraron que el riesgo de endometriosis pélvica tuvo una fuerte relación con la edad. Al considerar sólo a los casos diagnosticados quirúrgicamente, la incidencia aumentó en grupos sucesivos de edades hasta los 44 años, declinando posteriormente para mujeres de 45 a 49 años. Al agregar casos diagnosticados clínicamente, la incidencia para mujeres de 25 a 29 años fué ligeramente mayor que aquéllas de 30

a.34 años. Sin embargo las tasas específicas para edad siempre fueron más bajas para mujeres de 15 a 19 años y más altas para las de 40 a 44 años. Si bien la incidencia disminuyó después de los 44 años, el riesgo en el grupo de 45 a 49 años fué más de tres veces mayor que el correspondiente a mujeres de 15 a 19 años.

Debido al uso difundido de la laparoscopia, la edad típica en que se reconoce la enfermedad por primera vez, es mucho menor hoy que en decenios pasados (3,4). Asimismo, se ha demostrado que puede encontrarse la enfermedad en más de 50% de las adolescentes con síntomas. Bullocks y colaboradores lo encontraron en 9 de 18 adolescentes seleccionadas para estudio, con antecedentes de dismenorrea que no disminuía con tratamiento médico (3). Después Goldstein y cols. lo encontraron en 52.9% de 140 adolescentes, a quienes se efectuó laparoscopia por dolor pélvico crónico (4). Chatman y cols. lo encontraron en 53.5% de adolescentes de raza negra en las que efectuó laparoscopia diagnóstica por dolor pélvico incapacitante o sangrado uterino anormal (5).

A pesar de la fuerte relación entre edad e incidencia, no se ha encontrado una correlación positiva entre edad y gravedad del padecimiento, sin embargo, es necesario considerar varias explicaciones a este respecto. Primero, la edad de inicio del padecimiento puede ser variable dentro de los años de procreación. Segundo, la enfermedad puede evolucionar más por extensión local e infiltración y cicatrización subperitoneal que por la formación de lesiones en sitios nuevos. A este respecto, la observación de Goldstein de que las lesiones en adolescentes carecen del aspecto bien circunscrito con fibrosis circunvecinas, que se observan en

pacientes de mayor edad, sugiere que la enfermedad empieza en la adolescencia, pero permanece sin detectarse hasta años más tarde. Tercero, la diseminación de lesiones en la pelvis puede suprimirse mediante anticonceptivos orales, embarazo, lactancia.

HISTORIA FAMILIAR

Menos del 10% de pacientes con endometriosis tienen historia familiar de la enfermedad (6). Sin embargo, parecen tener la forma más severa a una edad más joven. La historia de ésta entidad en la madre, hermanas, tías o primas de una paciente con dolor pélvico o esterilidad debe alertar al médico por la presencia de ésta patología.

RAZA

Al principio se creyó que la endometriosis tenía un fuerte predominio racial; rara vez se observaba en mujeres de raza negra. El matrimonio a edad temprana, embarazos frecuentes y una alta incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria parecen explicar la baja incidencia. Sin embargo, determinar la incidencia de endometriosis en un grupo único de pacientes plantea las mismas dificultades que determinar la incidencia de la población. Hay variables desorientadores que influyen sobre la frecuencia con que se diagnostica la enfermedad, por ejemplo, disponibilidad de cuidado para la salud, acceso a anticoncepción, diferencias culturales respecto a los patrones de procreación y actitudes hacia las menstruaciones y la dismenorrea. Cuando se comprueban esas variables, no difiere la incidencia de endometriosis entre pacientes de raza

negra y caucásica con antecedentes socioeconómicos similares. La única circunstancia comprobada de predilección racial ocurre en japonesas, en quienes la incidencia en clases socioeconómicas similares es dos veces la caucásica (7).

NIVEL SOCIOECONÓMICO

En la actualidad se cree que la endometriosis está más ligada a factores socioeconómicos que raciales. Aunque, es posible que la demanda de atención médica entre las clases socioeconómicamente superiores, sea responsable del diagnóstico más temprano y frecuente.

FACTORES MENSTRUALES

Aunque no hay informes de casos con endometriosis antes del inicio de la pubertad, la enfermedad no es rara antes de los 20 años. Sin embargo, es necesario distinguirla durante los primeros años que siguen a la menarca, cuando un número importante de casos se atribuye a anomalías de los conductos de Muller con obstrucción de la secreción uterina y la aparición de la enfermedad en adolescentes con un aparato genital normal. Así, conforme aumenta la atención de la enfermedad y mejoran los métodos de diagnóstico, se aclara cada vez más que la endometriosis parece desarrollarse primero en los años inmediatos después de la menarca, sin manifestaciones clínicas evidentes hasta decenios posteriores de la vida. Esto también señala que cualquier intento por prevenir ésta patología deberá hacerse en los años perimenárquicos.

Debido a que la endometriosis parece aumentar como consecuencia de la menstruación retrógrada, sería lógico suponer que las mujeres

con la enfermedad tienen características menstruales que ofrecen una mayor oportunidad de contaminación de la cavidad peritoneal con restos menstruales. Cramer y cols. estudiaron a mujeres con endometriosis y esterilidad y observaron que aquéllas con ciclos cortos (menos de 27 días) y fase menstrual prolongada (más de 7 días) tenían un riesgo mayor al doble de la enfermedad que el grupo control con ciclos más largos y una menor duración del flujo catamenial (8).

Por otra parte, se ha encontrado menorragia como antecedente en 76% de las pacientes en quienes se demostró histológicamente endometriosis. La edad promedio de la menarca también fué mucho menor que en el grupo control. La dismenorrea, síntoma frecuente y consecuencia de ella, se debe al aumento de la presión intrauterina producido por prostaglandinas que al aumentar ésta presión incrementa el volumen del flujo menstrual retrógrado. Por este mecanismo, la dismenorrea podría ser una manifestación clínica relacionada con mayor reflujo tubario.

RETRASO DE LA PROCREACION

El embarazo en edad tardía es un factor de riesgo para endometriosis, por lo que se ha recomendado tener hijos en edades tempranas como recurso profiláctico. Ya que el riesgo de presentarla se inicia en la menarca y tiene relación con la exposición menstrual acumulativa (frecuencia y volumen menstrual en función del tiempo).

No se ha definido si el papel de las hormonas del embarazo y la amenorrea tienen un efecto protector sobre la endometriosis.

OBSTRUCCION A LA SALIDA

Aunque la endometriosis suele diagnosticarse en los últimos años reproductivos, también puede presentarse en la perimenarca. Se ha asociado con anomalías obstructivas que incluyen cuernos uterinos rudimentarios no comunicados, estenosis cervical, atresia cervical, agenesia vaginal e himen perforado. El volúmen de la menstruación retrógrada es mucho mayor que el de una paciente sin obstrucciones.

No se ha establecido aún si grados menos intensos de obstrucción a la salida contribuyen al desarrollo de endometriosis (33). Se ha recomendado como método empírico la dilatación cervical en el momento de la laparoscopia diagnóstica. Se han señalado hábitos de higiene personal o anticoncepción que pudieran producir una obstrucción relativa de la salida de la secreción o aumento en la oportunidad del reflujo tubario del contenido uterino como posible causa de endometriosis, sin haberse demostrado. Hábitos como el uso de tampones, duchas, y capuchón cervical no parecen relacionarse con la aparición de endometriosis. Otras costumbres como el coito durante la menstruación, son más difíciles de valorar experimentalmente.

HORMONAS

El uso de anticonceptivos orales de combinación cíclica para profilaxis y tratamiento de la endometriosis se ha recomendado por mucho tiempo, en base a que el flujo menstrual menor que ocurre cuando se usa estas fórmulas disminuiría la menstruación retrógrada.

De acuerdo con éstas aseveraciones, sólo 13% de las mujeres con la enfermedad comprobada histológicamente, habían tomado

anticonceptivos orales durante 2 años o más, una cifra mucho menor que en el grupo control (9). Además, la duración de su uso tiene una relación inversa con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, también se ha reportado que mujeres con esterilidad y endometriosis habían utilizado con mayor frecuencia anticonceptivos orales antes del diagnóstico, que las pacientes fértiles del grupo control. El riesgo de presentarla fué mucho mayor con el uso de anticonceptivos orales que contenían más de 50 mg de estrógenos. No observandose mayor riesgo con dosis menores (10). Así, todavía no se confirman los beneficios de la anticoncepción oral.

Durante mucho tiempo se han conocido los efectos benéficos del embarazo sobre la endometriosis, y éstas observaciones constituyen la base para el uso continuo de progestágenos en altas dosis. Por otra parte, la dilatación cervical posterior al parto puede disminuir el flujo menstrual retrógrado, se supone que el efecto directo de las hormonas del embarazo sobre el endometrio ectópico es el principal mecanismo participante. La evolución de ésta patología durante la gestación es muy variable y con mucho menos frecuencia se encuentra regresión prolongada de la enfermedad, por lo tanto, no tiene efecto curativo persistente.

La entidad es rara en posmenopáusicas, ya que los implantes endometriales se atrofian con el cese de la función ovárica cíclica. De hecho, la endometriosis grave suele resolverse después de la menopausia quirúrgica. No obstante, el endometrio ectópico puede persistir en ausencia relativa de estrógenos con capacidad de reactivación mediante hormonas endo o exógenas.

CAUSAS DE LA ENDOMETRIOSIS

Después de la primera descripción de la endometriosis en 1860 por Rokitansky, surgieron muchas teorías de la patogenia con base en la descripción histológica de los tejidos afectados. Como muchos de estos mecanismos propuestos surgieron antes de la era de experimentación, hay una notable deficiencia de datos científicos y persisten muchos conceptos erróneos respecto a la causa de endometriosis. Cualquier teoría propuesta de la causa de ésta enfermedad necesita valorarse a la luz de la distribución anatómica de los implantes, la presentación clínica, y el efecto de las hormonas esteroideas en la reproducción. Es más, los postulados de Koch, adaptados a la endometriosis, necesitan ser satisfechos para cualquier teoría que se proponga; a saber: 1) la presencia ectópica de glándulas y estroma endometriales define la enfermedad; 2) debe haber datos científicos para comprobar el origen tisular de la endometriosis; 3) la enfermedad debe ser susceptible de inducirse con metodología experimental; 4) los implantes observados en modelos experimentales deben ser indistinguibles de los que se encuentran en el proceso patológico natural.

Esta enfermedad no infecciosa tiene una respuesta similar de inflamación, fibrosis y formación de adherencias que pueden ser causa, efecto o ambos. También se ha sugerido que representa un trastorno autoinmune con datos de incidencia anormal de anticuerpos y activación de células B anormal (11,12)

METAPLASIA CELOMICA

La primera teoría completa de la histogénesis de la endometriosis fue propuesta por Meyer al inicio de este siglo, quien señalaba que bajo ciertos estímulos las células pueden cambiar sus características y sus funciones fisiológicas. Específicamente, pudiera originarse endometrio ectópico de células totipotenciales del mesotelio peritoneal. Son escasos los datos experimentales que apoyan la teoría de la metaplasia celómica. Al respecto, Merrill informó de la aparente inducción de células " de tipo endometrio " adyacentes a cámara de filtro Millipore con endometrio que se implantaron en el peritoneo de conejos. Aunque las células observadas parecían histológicamente epitelio endometrial, no se encontró estroma ni se comprobó que dichas células tuvieran relación funcional con el endometrio (13).

A pesar de los volúmenes escritos sobre metaplasia celómica y los esfuerzos fallidos de muchos investigadores para obtener éstas pruebas, todavía está pendiente demostrar una base científica firme.

Si el epitelio peritoneal tiene el potencial de la metaplasia, debe esperarse que dicho fenómeno también se presente en hombres. Aunque hay cuatro informes de casos de endometriosis en varones, cada uno tiene relación con el tratamiento del carcinoma prostático con altas dosis de estrógeno y con toda seguridad representa una hiperplasia de restos de células endometriales en el utrículo prostático, vestigio del conducto de Muller en el hombre. Por otra parte, para que sea válida la teoría de la metaplasia celómica debe demostrarse que se hace más frecuente al avanzar la edad. Por el

contrario, la endometriosis se detiene repentinamente con el cese de la función menstrual. Hay poca justificación para apoyar a la metaplasia celómica como causa de endometriosis hasta que hayan pruebas más concretas.

RESTOS DE CELULAS EMBRIONARIAS

Esta teoría se preconizó con la suposición de que en regiones adyacentes de los conductos de Muller en desarrollo, pudiera haber células mullerianas con el potencial de formar endometrio funcional. Durante la embriogénesis, los pliegues urogenitales se extienden hasta la región torácica, donde aparecen por primera vez los conductos de Muller. Si la endometriosis se originara en restos de estos tejidos, sería de esperar una disposición de los implantes correspondiente a la distribución de los precursores putativos. No ha habido informes del hallazgo incidental de tales restos celulares. Es más, debería esperarse que la endometriosis se manifestara poco después de la menarquía, cuando el endometrio intrauterino es estimulado por las hormonas, pero la enfermedad tiene su máxima incidencia en el cuarto decenio de la vida. Por ello es poco probable que tenga su origen en restos de estructuras embrionarias.

TRASPLANTE DE ENDOMETRIO DESCANADO

El conocimiento actual de la endometriosis se inició con los esfuerzos de Sampson en Nueva York, quien postuló que el flujo menstrual contenía células endometriales, glandulares y del estroma viables, que podrían trasplantarse a sitios ectópicos. Hay datos clínicos y experimentales que apoyan esta teoría. Sin embargo, se han

observado varias vías de diseminación incluyendo linfática, vascular, yatrógena y transtubaria, que pudieran contribuir a la localización frecuente de la enfermedad y también a la rara. Los conceptos de Sampson originaron controversia y fué muy criticado por oponerse al dogma de la metaplasia celómica. A continuación se describen algunas pruebas de la capacidad de trasplante de las células endometriales:

- 1.- Se ha demostrado la presencia de células endometriales viables en la secreción menstrual (14).
- 2.- El endometrio puede implantarse y crecer dentro de la cavidad peritoneal (15).
- 3.- Se pueden obtener células endometriales de la secreción menstrual que pueden trasplantarse a la aponeurosis de la pared abdominal.
- 4.- No se requiere estrógenos ni progesterona para la implantación o crecimiento temprano de células endometriales aunque parece haber una dependencia prolongada de estas hormonas para mantener la viabilidad de los implantes endometriales.

MENSTRUACION RETROGRADA

Después de observar el patrón de la endometriosis por muchos años. Sampson concluyó que las células endometriales que regurgitan a través de las trompas de Falopio durante la menstruación explicaban la generalidad de los casos de endometriosis.

Después de la ovulación ocurren cambios histológicos y funcionales únicos en el endometrio, en preparación para el crecimiento temprano del embrión y su implantación. En ausencia de un

producto de la concepción, la concentración de progesterona y estrógenos en la fase luteínica disminuye y causa la ruptura de la capa superficial del endometrio. La secreción menstrual resultante está compuesta por líquido extracelular, sangre y acúmulos de células endometriales descamadas.

Las mismas hormonas esteroideas que regulan el crecimiento y diferenciación endometriales también regulan la producción uterina de prostaglandinas. Parece ser que la prostaglandina F2 es importante para el inicio de la menstruación, así como para la producción de contracciones uterinas rítmicas que aumentan la presión intrauterina y ayudan a la expulsión de la menstruación.

De las posibles vías de salida de la secreción menstrual, el conducto cervical suele tener el mayor calibre y, por tanto, ofrecer la menor resistencia que las trompas de Falopio, lo que permite que el mayor volumen de la secreción menstrual se dirija a través de él.

Se sabe poco de la función fisiológica de la unión uterotubárica con respecto a la prevención de la regurgitación de detritus menstruales en el ser humano. Se ha observado hipotonía relativa de la unión uterotubárica en mujeres con endometriosis.

La regurgitación menstrual a través del oviducto parece ser un suceso casi universal, según demuestran los dializados peritoneales sanguinolentos durante la menstruación y el líquido peritoneal sanguinolento que se observa por laparoscopia.

Si la menstruación retrógrada es la explicación de la mayor parte de las endometriosis pélvicas, hay tres características básicas que deberán apoyarse en datos científicos. En primer lugar, debe haber entrada de células endometriales viables a la cavidad

peritoneal a través de las trompas de Falopio. En segundo lugar, las células de los restos menstruales deben tener la capacidad de crecer en estructuras pélvicas. En tercero, la distribución anatómica de la enfermedad debe cumplir con los principios de la biología de los trasplantes. Las pruebas que apoyan la entrada de células endometriales viables a través de las trompas de Falopio incluyen lo siguiente:

- 1.- Se ha demostrado presencia de células endometriales en las trompas de Falopio, mediante perfusión de oviductos humanos extirpados, así como en cortes fijados de trompas de Falopio intactas.
- 2.- Se ha demostrado la presencia de células endometriales en la cavidad peritoneal por estudio citológico del líquido peritoneal obtenido por culdocentesis y durante laparoscopia diagnóstica.
- 3.- La menstruación retrógrada es un suceso casi universal (16).

DISEMINACION LINFATICA Y HEMATOGENA

La diseminación del tejido endometrial fuera del útero por el drenaje linfático fué sugerida por vez primera en 1925 por Halban, cuando informó de cinco casos de endometriosis que se creían debidos a diseminación linfática. Posteriormente se encontró tejido endometrial microscópico en los conductos linfáticos y en el ombligo, que se sabe es rico en linfáticos de origen pélvico. La escasez de informes indica que ésta es una variedad rara de diseminación.

Sampson postuló la posibilidad de diseminación vascular, que fué confirmada posteriormente por Javert. Desde entonces han aparecido múltiples informes de endometriosis en órganos bien vascularizados,

como pulmón, piel y músculos. Siguen sin conocerse la frecuencia y mecanismo por los que las células endometriales entran en las venas pélvicas.

DISEMINACION YATROGENA

No es raro demostrar trasplante yatrógeno después de procedimientos quirúrgicos que afectan al endometrio. Siendo un homoinjerto de tejido sano, sería de esperarse que tuviera una elevada tasa de "aceptación", lo que es apoyado por la facilidad del trasplante experimental del tejido endometrial a la parte superior de la vagina y la pared abdominal anterior. No es raro el trasplante accidental en cicatrices quirúrgicas después de cesárea o histerectomía y en la porción inferior del aparato genital después de un procedimiento quirúrgico o parto y solo en raras ocasiones en ausencia de traumatismos.

CLASIFICACION

Se han efectuado varios intentos para establecer sistemas de clasificación " por etapas " de endometriosis en el momento del diagnóstico, con el objeto de medir con exactitud el " volumen " de ésta patología presente. Esto es muy similar en concepto a los sistemas de clasificación por etapas usados para valorar cáncer. Esos sistemas son una práctica útil porque permiten caracterizar con sumo cuidado la enfermedad de cada paciente en forma estándar, con lo que sería posible, en forma ideal, seleccionar el tratamiento óptimo, establecer un pronóstico exacto, instituir una comunicación sin malentendidos entre los médicos y usar la evolución clínica con

propósitos de investigación. Los sistemas actuales de clasificación sólo satisfacen en parte estos criterios.

El primer sistema aceptado fué ideado por Acosta y cols. quienes clasificaron a la endometriosis en leve, moderada y grave; enfermedad leve significó que sólo había implantes pequeñas sin adherencias peritubarias, y grave incluyó adherencias importantes y cualquier endometrioma mayor de 2 cm. Aunque fácil de aprender, no fué posible clasificar por etapas a muchas pacientes y pronto quedó de manifiesto que había clasificaciones ilógicas. Kistner y cols. idearon después un esquema parecido pero más complicado, con una aceptación poco difundida.

La American Fertility Society (AFS) ideó su propio sistema en 1979 y después en 1985 publicó su " Revised American Fertility Society Classification ", que es el más aceptado mundialmente (17). Ambos sistemas asignan puntuaciones para varios datos de endometriosis y, con la adición de puntos, se deriva una puntuación total, que puede usarse como tal o traducirse en uno de sus cuatro rangos (mínima, leve, moderada y grave). Las probabilidades de esterilidad y dolor son mayores conforme aumenta la puntuación, pero se observa gran variabilidad en los efectos clínicos entre pacientes con la misma puntuación. En parte, la deficiencia de la clasificación por etapas es comprensible porque la información actual sugiere que algunas lesiones de endometriosis no se detectan con facilidad como se creía. Se han informado lesiones "microscópicas" o "no pigmentadas", de ahí que no sean visibles durante la intervención quirúrgica. Asimismo, se sabe que las lesiones cambian en respuesta a

su medio hormonal reciente, lo que desorienta aún más su valoración visual exacta.

Los esquemas de clasificación futuros pueden obviar esos factores al incorporar, además de la valoración anatómica de la distribución de la enfermedad, una fisiológica. Esto puede comprender la medición de producción de prostaglandinas por las lesiones, las concentraciones circulantes de CA-125, los anticuerpos contra endometriosis, la valoración de la función ovulatoria y otros tópicos. Hoy debe usarse la Revised American Fertility Society Classification (RAFS), puesto que representa la valoración óptima de endometriosis disponible en la actualidad.

ENDOMETRIOSIS: CAUSA Y FISIOPATOLOGIA DE LA ESTERILIDAD

El aspecto más controvertido de la endometriosis es su relación con esterilidad. La frecuencia de ésta enfermedad en mujeres estériles es mucho mayor que en las fértiles, en quienes se efectúa laparoscopia (18). Aunque tiene una clara relación con la incapacidad para concebir, aún se desconoce si es causa o resultado de la falta de procreación. Cuando hay cicatrices extensas o endometriomas grandes, la esterilidad puede atribuirse a distorsión anatómica. Sin embargo, la endometriosis menos grave sólo se vincula con reducción de la fertilidad. Sin duda, muchas enfermas con endometriosis logran embarazarse y nunca se percatan de que tienen algún padecimiento ginecológico. No es raro que en esos casos se hayan observado otros factores de esterilidad, entre ellos el factor masculino, cervical,

el de la fase luteínica y el tubario. Esto debe tenerse en mente en los posibles mecanismos de esterilidad en la endometriosis.

OBSTRUCCION TUBARIA

Durante mucho tiempo se ha sospechado una relación entre endometriosis y disfunción tubaria. Se ha sugerido que el mecanismo se relaciona con una concentración de prostaglandinas más elevada que lo normal en el líquido peritoneal y en implantes de mujeres con endometriosis. Se cree que las prostaglandinas median la contractilidad muscular tubaria. Sin embargo, no se ha logrado confirmar concentraciones elevadas de prostaglandinas en el líquido peritoneal.

DEFECTO DE LA FASE LUTEINICA

Si bien los defectos de la fase luteínica son un mecanismo citado a menudo de esterilidad en la endometriosis, hay pocos datos objetivos que fundamenten una relación de causa y efecto. Además, hay controversias importantes respecto a cómo diagnosticarlos. Aún con recursos altamente especializados, es una causa primaria relativamente rara de esterilidad; no afecta a más del 5% de la población estéril no seleccionada. Se ha señalado que la incidencia de disfunción luteínica es hasta de 36 a 45% en mujeres con endometriosis y esterilidad y tan baja como 9%, en los grupos testigo correspondientes, la incidencia varía de 24 a 5.3%. Dheesman y cols. han informado haber encontrado un segundo pico urinario de hormona luteinizante en mujeres con endometriosis que desapareció después de tratamiento con danazol (19). Esta es la primera propuesta de una

anormalidad endócrina más profunda en esas pacientes y espera confirmación. Hasta que se disponga de datos más objetivos, esto debe permanecer como un mecanismo teórico.

ABORTO ESPONTANEO

Se ha sugerido un aumento en la tasa de aborto clínico en mujeres con endometriosis no tratada, que mejoró después del tratamiento (20). El porcentaje de aborto varió de 10 a 49% antes de tratamiento y de 0 a 25% después del mismo. Sin embargo, todos esos datos son retrospectivos, tienen sesgo de selección y no se usaron poblaciones testigo apropiadas. Otros estudios que incluyeron grupos testigos apropiados no muestran incremento en abortos espontáneos atribuibles a endometriosis.

Se han propuesto mecanismos, los cuales son especulativos, pero incluyen disfunción de la fase luteínica, fenómenos autoinmunitarios locales y sistémicos, y anomalías de la implantación. Informes recientes de mujeres fértiles y pacientes con endometriosis no tratada, como grupo control, concluyen que probablemente haya pocos motivos para creer que ésta enfermedad tenga alguna relación con el aumento de las pérdidas gestacionales tempranas (21).

SINDROME DEL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO (LUF)

Se define como la falta de ruptura física del folículo, que atrapa al óvulo en un folículo luteinizado. Ya que las células luteínicas de la granulosa producen progesterona independientemente de la liberación de un oocito, hay signos de una posible ovulación,

entre ellos desviaciones de temperatura, cambios en el moco cervical y maduración endometrial.

Los criterios diagnósticos sugeridos para LUF han sido falta de un estigma ovulatorio, ausencia de colapso folicular postovulatorio por ultrasonido, perfiles anormales de hormonas plasmáticas, o disminución en las concentraciones postovulatorias esperadas de esteroides en el líquido peritoneal.

En realidad, no hay concordancia universal respecto a la importancia del LUF en la endometriosis, ya que no se han encontrado diferencias en la incidencia de LUF en pacientes estériles con endometriosis en comparación con mujeres ya sea fértiles o estériles sin endometriosis.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Se sabe poco respecto al sistema inmunitario y de la reproducción en general, salvo su relación con esterilidad en caso de endometriosis. Se ha sugerido una intensa reacción inmunitaria en el epitelio glandular endometrial de pacientes con ésta patología manifestada por el componente C3 del complemento. La demostración de anticuerpos contra endometrio y contra ovario en mujeres con la enfermedad, pero no en testigos, han proporcionado pruebas más directas (22). Se ha sugerido que esos anticuerpos contra endometrio interfieren con la implantación y el desarrollo temprano del embrión. De igual manera, los anticuerpos contra ovario podrían afectar el desarrollo folicular y la ovulación. Sin embargo, esto no se ha observado en pacientes con endometriosis leve, los títulos séricos de anticuerpos fueron bajos y en mujeres que tuvieron datos de

enfermedad pélvica inflamatoria antigua también se ha demostrado anticuerpos contra endometrio. Más aún no está clara la importancia de este hecho en la reproducción humana porque no se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra antígenos endometriales tengan un efecto adverso sobre la reproducción.

Asimismo se ha informado la relación de endometriosis con fenómenos autoinmunitarios en general. Las pacientes con ésta entidad muestran doble riesgo para la aparición de lupus eritematoso sistémico.

INFLAMACION PERITONEAL

En mujeres con endometriosis, hay un proceso inflamatorio intraperitoneal estéril, manifestado por incrementos en el volumen del líquido peritoneal, el número de macrófagos y los factores solubles secretados por células inflamatorias. La explicación más probable de estos datos peritoneales es que presentan una respuesta a restos menstruales regurgitados o a implantes endometriales ectópicos.

Los macrófagos en el líquido peritoneal representan un componente normal de las defensas del huésped, el estímulo probable que hace que haya macrófagos en el líquido peritoneal se relaciona con el ciclo menstrual, ya que el número de células es bajo en varones, en mujeres después de histerectomía, en quienes toman anticonceptivos orales, o después de la menopausia. Los macrófagos actúan como efectores en varias clases de citotoxicidad mediada por células. La demostración de que una respuesta inflamatoria de las vías genitales puede tener un efecto adverso sobre la fertilidad

empezó cuando se comprobó que fisiológicamente los macrófagos fagocitan espermatozoides en la luz del útero, reduciéndose el número de estos últimos en las vías genitales. Las probabilidades de concepción pueden reducirse cuando hay inflamación y hay aumento de macrófagos. Hoxsey cols. encontraron que 50% de las mujeres sin endometriosis tienen espermatozoides en el líquido peritoneal después de inseminación, pero no los tienen los pacientes con endometriosis (23). Además, estos macrófagos parecen estar "activados", según se ha demostrado por un incremento en la secreción de enzimas proteolíticas y por su capacidad para fagocitar espermatozoides.

Los macrófagos pueden liberar sustancias que tienen efectos adversos sobre la reproducción. Se ha informado que los sobrenadantes de cultivos de macrófagos inhiben la penetración de espermatozoides a la zona libre del huevo de criceto. La interleucina 1, mediador de las respuestas del huésped secretada por macrófagos, es tóxica para el desarrollo de embriones de ratón en concentraciones similares a las que se encuentran en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Así, estos datos son compatibles con un mecanismo de fertilidad reducida basado en la lesión de gametos mediada por células, así como en la liberación de factores tóxicos solubles, y apoyan la observación clínica de que la endometriosis, incluso mínima, puede originar esterilidad.

CUADRO CLINICO

La endometriosis puede ocurrir en la pelvis; encima o dentro de los ovarios, en el peritoneo o bajo la serosa de las vísceras pélvicas. La afección es más usual dentro del aparato genital, pero

también ocurre fuera de éste con menor frecuencia. Las manifestaciones más frecuentes de ésta patología del aparato genital son dismenorrea, dispareunia, esterilidad y dolor pélvico. Dependiendo de otros sitios afectados, como el tubo digestivo o el aparato urinario, los síntomas y signos pueden variar, también depende de la localización y extensión de la enfermedad; sin embargo, la gravedad de los síntomas no tiene correlación directa con la extensión de la enfermedad.

DISFUNCION MENSTRUAL

Incluye dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia no habiendo relación con la extensión de la enfermedad. Las lesiones leves tempranas pueden causar más síntomas de dolor, dismenorrea, y dispareunia que las extensas, más antiguas, debido a que estas últimas pueden tener ya fibrosis y cicatrización. Es característico que la dismenorrea se inicie varios días antes y continúe hasta el inicio de la menstruación o durante ella. Las pacientes suelen permanecer asintomáticas durante muchos ciclos; al principio la dismenorrea es leve pero se hace progresivamente más intensa en los ciclos subsiguientes. El dolor es persistente en el hipogastrio, la pelvis y el dorso, con radiación ocasional a las extremidades. Ocurre dispareunia con la penetración profunda, y es más intensa antes de la menstruación; depende de la posición durante el coito y a menudo puede aliviarse modificando ésta.

DISFUNCION OVULATORIA

La disfunción ovulatoria comunicada en relación con la endometriosis incluye amenorrea, defectos de la fase luteínica, galactorrea e hiperprolactinemia, así como el síndrome de folículo luteinizado no roto (LUF).

Se ha reportado que las mujeres que padecen ésta patología cursan con anovulación notoria en aproximadamente 20% de ellas.

DISFUNCION REPRODUCTIVA

Este trastorno incluye esterilidad y abortos espontáneos. En la endometriosis extensa es más clara la causa de esterilidad. La inflamación y fibrosis que afecta a las trompas de Falopio y los ovarios, y las adherencias resultantes perioviductales y periováricas impiden la liberación o captura del óvulo. La fibrosis de la trompa puede limitar su movilidad y los grandes endometriomas ováricos pueden alterar la función de la gónada. Aún no se aclara la causa de la esterilidad en la endometriosis leve. Cuando se valoran mujeres con esterilidad inexplicable a quienes se hizo laparoscopia, la frecuencia de endometriosis varía de 21 a 35%. Asimismo, se ha reportado una mayor incidencia de abortos, como ya se describió previamente.

ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENTE

La endometriosis es un diagnóstico frecuente en adolescentes sin obstrucción del flujo de salida, pero con dolor pélvico importante. En tres grupos de adolescentes con dolor pélvico crónico importante o

dismenorrea, la frecuencia del diagnóstico de ésta entidad por laparoscopia fué de 47 a 65% (3,5). En un grupo todas las pacientes tenían dismenorrea, que también fué la indicación de laparoscopia. También se ha comunicado endometriosis manifestada por dolor agudo y hemoperitoneo. Uno de los primeros informes de presentación atípica de la enfermedad fué de adolescentes. Goldstein y cols. reportaron que 20% de sus pacientes tenían lesiones atípicas que no fueron detectadas macroscópicamente como tales, sino que se confirmaron por estudio histológico. Se describieron como zonas similares a petequias o hemorrágicas. De estos estudios puede concluirse que la endometriosis no es rara en adolescentes y puede relacionarse con lesiones que producen obstrucción del flujo de salida, si bien ocurren también en ausencia de tal obstrucción. Debe tenerse presente esta posibilidad en el caso de adolescentes con dismenorrea notoria, dolor pélvico, dismenorrea, hemorragia vaginal irregular, o síntomas digestivos crónicos cuyo origen no está claro. Las lesiones suelen ser atípicas en la paciente joven.

DIAGNOSTICO

Debido a que el cuadro clínico de la endometriosis es variable, la confirmación del diagnóstico se ha hecho antes por observación directa. Conforme se tiene más información acerca del aspecto temprano de la endometriosis, se ha vuelto más frecuente la biopsia para su diagnóstico. Las lesiones típicas son nódulos azul-pardos o negros, o tortuosidad de la superficie peritoneal de ovarios, trompas de Falopio, útero, ligamentos uterosacros e intestinos. Cuando se hace laparoscopia, suele ser necesario aspirar el líquido peritoneal

para observar mejor el fondo de saco. Es útil recurrir a una segunda vía para valorar la fosa ovárica, y el apéndice. Se registran la extensión y localización de las lesiones de acuerdo al sistema de clasificación establecido por la AFS (17). El aspecto de las lesiones típicas resulta de la hemorragia celular y retención de pigmentos sanguíneos que producen un cambio a color pardo. Desde el punto de vista histológico, se diagnostica endometriosis por la presencia de glándulas y estroma. La laparoscopia se ha convertido en el método más común para el diagnóstico, sin embargo, hay errores. Se informa de lesiones atípicas que no tienen aspecto pardo-negrusco, pero sí la comprobación histológica de glándulas y estroma (24-26,29). Chatman describió la relación entre defectos peritoneales y endometriosis. Informó que en su grupo, 28% de las mujeres tenían defectos peritoneales pélvicos y 70% de éstas, sufrían endometriosis, concluyendo que cuando se identifican defectos peritoneales debe hacerse una inspección meticulosa en búsqueda de ésta patología (25).

Jansen y Rusell describieron el aspecto no pigmentado. Obtuvieron 137 muestras para biopsia de lesiones peritoneales no pigmentadas y en 73 encontraron glándulas y estroma similares a las endometriales. Las lesiones endometriósicas no pigmentadas más frecuentes fueron un peritoneo con opacificación blanca, lesiones en flama roja, lesiones glandulares y adherencias subováricas. Del grupo de pacientes con endometriosis comprobada mediante biopsia, 56% tenían sólo lesiones no pigmentadas (24).

Redwine valoró las lesiones en endometriosis comprobada con biopsia y de 137 pacientes, 35% tenían sólo lesiones negras y 40% no tenían ninguna. Agrupando las lesiones por color y según la edad

promedio de las pacientes, se sugirió la evolución de "pápulas claras" a "sólo negras" (27). Stripling encontró una relación similar en lesiones no pigmentadas o no clásicas; en lesiones características demostraron otras alteraciones como hemangiomas, suturas antiguas, embarazos ectópicos necróticos, restos suprarrenales, cáncer mamario, cáncer ovárico, carbono residual por cirugía con laser. Las conclusiones de estos estudios recalcan las fallas en el diagnóstico de endometriosis por el aspecto laparoscópico de lesiones atípicas y la importancia de la biopsia para el diagnóstico (26). Las mujeres con síntomas como dismenorrea gradualmente mayor, dispareunia o sangrado premenstrual, o en parejas con esterilidad no explicada, la inspección meticulosa y la toma de biopsia de lesiones atípicas pueden permitir un diagnóstico temprano que en el pasado sólo podía lograrse por laparoscopías subsiguientes (30,31).

La microscopía electrónica de barrido ha demostrado dos características de la endometriosis pélvica. En primer lugar, el implante puede localizarse dentro del peritoneo o abajo de él, y en segundo, el tamaño del implante en términos del tejido endometrial no puede valorarse por laparoscopia. Se ha encontrado la enfermedad por éste método en muestras de biopsia de peritoneo aparentemente normal en pacientes a quienes se hizo cirugía conservadora por endometriosis (28).

Las técnicas no invasivas, como el análisis de anticuerpos endometriales o el CA-125 tienen ciertas limitaciones en términos de resultados positivos falsos y falta de capacidad de predicción en etapas tempranas de la enfermedad. La ultrasonografía y la resonancia magnética dan información adicional. Casi todas las técnicas sin

penetración corporal son útiles en el diagnóstico y tratamiento. Está por aclararse si su uso sistemático dará suficiente información adicional para justificar su costo.

RAZONES DE LA INVESTIGACION

El diagnóstico de endometriosis, es realizado solamente por visualización directa de las lesiones peritoneales al efectuar laparoscopia, sin embargo, cuando se han tomado biopsias, se ha reportado una alta tasa de negatividad, abusandose de su diagnóstico, trayendo como consecuencia pérdida de tiempo en el tratamiento de " la enfermedad ", así como alto costo por los medicamentos indicados para éste padecimiento. Asimismo, su presencia puede ser pasado por alto fácilmente cuando no se visualizan lesiones típicas, y que al ser biopsiadas éstas formas atípicas, podremos estar seguros de su diagnóstico y administrar tratamiento oportuno y adecuado.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar la capacidad diagnóstica de la videolaparoscopia en la endometriosis.
- 2.- Evaluar si la experiencia quirúrgica es el factor más importante para el diagnóstico de endometriosis por videolaparoscopia.
- 3.- Evaluar la correlación videolaparoscópica e histológica en el diagnóstico de endometriosis.

HIPOTESIS

- H 1.- La endoscopia ginecológica permite reconocer la mayoría de las lesiones de pacientes con endometriosis.
- H 2.- La capacidad diagnóstica depende principalmente de la experiencia del cirujano.
- H 3.- La sensibilidad y especificidad de la laparoscopia para el diagnóstico de endometriosis es menor a 100%.
- H 4.- La videolaparoscopia correlaciona en más del 50% con el diagnóstico histopatológico de endometriosis.
- H 0.- La videolaparoscopia no correlaciona en más del 50% con el diagnóstico histológico de endometriosis.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 45 pacientes que acudían al Instituto Nacional de Perinatología por esterilidad y que fueron sometidas a laparoscopia diagnóstica. El grupo I (n= 25) de pacientes con lesiones sospechosas por videolaparoscopia de endometriosis y el grupo II (n= 20), pacientes sin evidencia videolaparoscópica de endometriosis, fueron incluidas en un estudio prospectivo, transversal, doble ciego, no experimental de casos y control en un período de 1° de junio de 1993 a 31 de enero de 1994. Las biopsias fueron tomadas con un forceps cortante de áreas de peritoneo con lesiones sospechosas de endometriosis; éstas eran negras o azules, manchas amarillo-café y

claras o estructuras que semejaron glándulas rojas, o de peritoneo que encubriría endometriosis tales como bolsas o defectos peritoneales. La severidad de las lesiones se describieron de acuerdo a la clasificación del AFS, el cual se anexa en éste trabajo. En el presente estudio, el peritoneo fué considerado como normal si no se observaron lesiones previamente descritas.

La laparoscopia se efectuó a las pacientes bajo anestesia general intravenosa y con asistencia ventilatoria. Se introdujo el laparoscopio marca Storz de 10 mm de diámetro con canal operatorio a través de una punción infraumbilical por el que previamente se había insuflado CO2. Se realizó una segunda punción con transiluminación en la fosa iliaca izquierda para aspiración de líquido peritoneal, manipulación de estructuras pélvicas, y para tomar biopsias de las lesiones sospechosas de endometriosis con visualización directa y vigilancia laparoscópica por presencia de sangrado en el sitio biopsiado, efectuando lavado del área con solución salina. En algunos casos se realizó coagulación de la zona biopsiada mediante aplicación de energía por diatermia.

Las biopsias fueron fijadas inmediatamente en formol y enviadas al departamento de patología e incluidas en parafina y seccionado a 5 micras de grosor, siendo teñidas con hematoxilina-eosina.

El patólogo no tuvo conocimiento del aspecto clínico. La presencia de glándulas endometrioides, estroma endometriode, áreas de hemorragia, áreas con fibrosis y áreas calcificadas fueron señaladas. Sólo lesiones que exhibieron glándulas y estroma fueron clasificadas como endometriosis.

Todas las cirugías fueron grabadas en videocassettes VHS, marca Sony, y posterior a la edición, los procedimientos quirúrgicos fueron observados por médicos de 3er. año de Ginecología y Obstetricia, de 4º y 5º año de Biología de la Reproducción Humana, así como por un médico Adscrito y el Jefe del Departamento de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología, con el objeto de evaluar si la experiencia del cirujano repercute o no en el diagnóstico de ésta enfermedad.

CRITERIOS DE INCLUSION O EXCLUSION DE PARTICIPANTES

A.- INCLUSION:

- 1.- Pacientes en edad reproductiva.
- 2.- Con esterilidad y con deseo de embarazo.
- 3.- Con lesiones sospechosas de endometriosis, evaluadas por laparoscopia y que sea posible tomar biopsias para estudio histológico.
- 4.- Sin lesiones sospechosas de endometriosis, que fungieron como grupo control.

B.- EXCLUSION:

- 1.- Pacientes con insuficiencia cardio-respiratoria.
- 2.- Hernia diafragmática, umbilical o inguinal manifiesta, grande y sintomática.
- 3.- Distensión abdominal (íleo).
- 4.- Abdomen agudo.
- 5.- Tumoración abdominal mayor de 10 cm.
- 6.- Embarazo intrauterino.
- 7.- Que no cumplan criterios de inclusión.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

CLINICA DE ESTERILIDAD

CLASIFICACION DE ENDOMETRIOSIS (A.F.S.) (2)

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

FECHA: _____

PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	(< 1 cm	1 - 2 cm	> 2cm
	SUPERFICIAL	1	2	4
PROFUNDA	2	4	6	
OVARIO	DER. Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	ISR. Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERACION DEL FONDO DE SACO POST.	PARCIAL		TOTAL	
	4		40	
OVARIO	ADHESIVAS	(< 1/3 INCLUIDO	1/3 A 2/3 INCLUIDOS	> 2/3 INCLUIDOS
	DER. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16
	ISQ. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16
	SALPINGE	DER. Laxas	1	2
Firmes		4 ^a	8 ^a	16 ^a
ISQ. Laxas		1	2	4
Firmes		4 ^a	8 ^a	16 ^a

* SI LA FIGURA ESTO AFECTADA SE DAN 16 PUNTOS.

ESTADIO I (MÍNIMO) 1 - 5 PUNTOS

ESTADIO II (LEVE) 6 - 15 PUNTOS

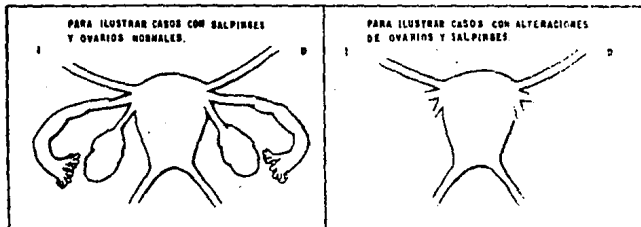
ESTADIO III (MODERADO) 16 - 40 PUNTOS TOTAL DE PUNTOS _____

ESTADIO IV (SEVERO) > 40 PUNTOS

PAATOLOGIA AGREGADA, ENDOMETRIOSIS EXTRAGENITAL Y RECOMENDACIONES SOBRE MANEJO: _____

PRONOSTICO: _____

(*) FERTILITY AND STERILITY 49:944-953 (1980)



CRITERIOS OPERACIONALES POR LAPAROSCOPIA DE LAS LESIONES

ENDOMETRIOSICAS.

MACROSCOPICAS.

Las lesiones típicas de la endometriosis son nódulos azul-pardos o negros, o tortuosidad de la superficie peritoneal de ovarios, trompas de Falopio, útero, ligamentos uterosacros e intestinos. Este aspecto típico resulta de la hemorragia celular y retención de pigmentos sanguíneos que producen cambios a color pardo.

Nódulo en araña.- Es una lesión muy característica que se encuentra en el piso de una bolsa peritoneal del ligamento ancho, pero que se ha encontrado en ocasiones dentro de una bolsa del fondo de saco de Douglas. La lesión en araña es un nódulo oscuro, firme y protruyente de uno a dos milímetros, de consistencia casi cartilaginosa, del que se irradian de cuatro a seis vasos sanguíneos de pared gruesa. Casi 90% de éstas lesiones tienen glándulas y estroma, característicos de la endometriosis.

Nódulo del borde.- Esta lesión endometriósica es un nódulo un poco más claro que el anterior, firme, de dos a ocho milímetros y consistencia casi cartilaginosa, en el borde del ligamento ancho o del fondo de saco de Douglas.

Lesión en quemadura de polvora.- consiste en un punto negro que por lo general está rodeado de una cicatriz en estrella.

La pigmentación no es esencial para el diagnóstico macroscópico de endometriosis, aunque las lesiones no pigmentadas, entre ellas las placas blancas, progresan a pigmentadas.

Además existen lesiones microscópicas, relacionadas con bolsas peritoneales que se caracterizan por signos microscópicos de regresión (a saber, inflamación, calcificación, glándulas y estroma de aspecto inactivo).

También se describen lesiones rojas en flama, excrecencias glandulares, opacificaciones blancas del peritoneo, áreas de petequias peritoneales o áreas de hipervascularización peritoneal (24- 26, 29, 30,).

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el teorema de Bayes para analizar los resultados y precisar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y prevalencia (32). Además se empleó la prueba de T de Student para comparar 2 poblaciones independientes.

RESULTADOS

45 pacientes fueron incluidas en éste estudio, tomándose biopsias de lesiones sospechosas de endometriosis en el grupo I (n=25) y de ligamento uterosacro en aquellas en que no se observó éstas alteraciones, Grupo II (n=20). Se efectuaron 225 evaluaciones a través de la videolaparoscopia, siendo analizadas mediante el teorema de Bayes para obtener la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo, exactitud y prevalencia.

La edad promedio de las pacientes del grupo I (casos) fué de 30.4 años con D.E. de 3.5 y un rango de 23 a 36 años, y del grupo II

(control) fué de 29.7, con D.E. de 3.5 y un rango de 22.5 a 35 años de edad.

Con respecto a su estado civil, 99.5 % del grupo I eran casadas, solo una paciente era soltera (0.5 %), en el grupo II, 99% eran casadas, 0.5% solteras y 0.5 % vivían en unión libre.

En el rubro de cirugías previas, 8 pacientes del grupo I (32 %) habían tenido cirugía abdominal previa (apendicectomía, colecistectomía, resección cuneiformes de ovarios, salpingectomía, etc.), y del grupo II, 5 mujeres (25%) tenían éste antecedente. Todas las cirugías fueron efectuadas antes de su ingreso al Instituto Nacional de Perinatología.

Con respecto al cuadro clínico, en el grupo I el 42.8% cursó con dismenorrea y 33.3% refirió dispareunia, mientras que ninguna paciente del grupo control tuvo estos síntomas.

El promedio de gestas en el grupo de casos fué de 0.9 con D.E. de 1.1 y error estándar de 0.23, mientras que en el grupo control, el promedio de gestaciones previas fué de 0.5 con desviación estándar de 0.8 y error estándar de 0.1. El promedio de embarazos ectópicos en el grupo I fué de 0.12 con desviación estándar de 0.33, mientras que en el grupo II no hubo éste antecedente.

Las lesiones peritoneales observadas durante la laparoscopia tuvieron las siguientes características: focos pigmentados de azul o negro, manchas amarillo-café, pápulas claras, pápulas rojas, bolsas peritoneales y adherencias. Más de un rasgo fué encontrado en algunos de los casos.

Con respecto a la sensibilidad, especificidad, ésta fué mayor (76.1 vs 57% y 95.8 vs 62.5% respectivamente), cuando se evaluó la

videolaparoscopia por el cirujano de mayor experiencia en comparación con el de menor jerarquía, lo que corrobora nuestra hipótesis que la capacidad diagnóstica depende principalmente de la experiencia del cirujano, asimismo el valor predictivo positivo y negativo fué mayor en el de más experiencia quirúrgica.

DISCUSION

El diagnóstico de endometriosis al momento de la laparoscopia es hecho a menudo por observación de lesiones en grano de pólvora o lesiones típicas azulosas. Aunque éstas lesiones son fácilmente de ver y documentar por biopsia, hay muchas otras formas atípicas que también están presentes. Estas formas insidiosas son más comunes y pueden ser más activas y más importante que las lesiones en grano de pólvora. Esta enfermedad histológicamente definida como la presencia de elementos endometriales (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina fué confirmado por exámen histológico en 68% de casos por Chatman (25), Portuondo en 72% (34), 83% por Vasquez (35) y Murphy lo documentó en 85% (28); recientemente Stripling (26) confirmó endometriosis por examen histológico en 97% de lesiones negras y Martin (31) confirmó la enfermedad en 99% de los casos.

En nuestro estudio con un promedio de sensibilidad de 68.4% y con especificidad de 73.1% confirma estos hallazgos referidos. Esta tasa de confirmación es más bajo que el estudio reportado por Nisolle (30) quien obtuvo diagnóstico positivo en 93% de las biopsias, pero es semejante al trabajo de Jansen y Rusell quienes reportaron una

sensibilidad de 67% (24). Asimismo confirmamos los hallazgos de Stripling que la habilidad para detectar endometriosis aumenta con la experiencia del cirujano, ya que en nuestro estudio, cuando las videolaparoscopías fueron evaluadas por el Jefe del Servicio (con mayor experiencia) la tasa de confirmación fué de 76.1% con una especificidad de 95.8% (tabla 3).

Como se ha descrito, en éste trabajo analizamos la capacidad del uso de la videolaparoscopia como una prueba diagnóstica para la identificación de pacientes con endometriosis. El estudio nos permitió definir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo, exactitud y prevalencia, cuyas definiciones operacionales se muestran en la tabla 2.

Los grupos presentaron un estrato basal similar en términos de edad, paridad, escolaridad, antecedentes personales, años de esterilidad, por lo que se consideraron grupos pareados (tabla 1).

El comportamiento global del grupo permite concluir que sin considerar la experiencia del cirujano, la videolaparoscopia permite reconocer la enfermedad en 68.4% y la capacidad de excluirla cuando ésta no existe es del 73%, lo que significa que para predecir positiva o negativamente ésta entidad, tendríamos una falla de 31.6 y de 27 % respectivamente, trayendo como consecuencia en sobretatar, así como pasar por alto el diagnóstico a un número importante de pacientes.

Desde el punto de vista teórico (ya que las pacientes fueron tratadas al identificarse endometriosis por histología), al observar la tabla 6 se identificarían y se tratarían correctamente 72 de 225 pacientes (verdaderos positivos); se sobretratarían 32 pacientes

(falsos positivos, diagnóstico por laparoscopia sin evidencia de enfermedad), se pasaría por alto el diagnóstico en 33 pacientes, las cuales no recibirían tratamiento. Y por último, la capacidad de identificar correctamente mujeres sin enfermedad, cuando ésta no existe, sería en 88 pacientes.

Uno de los principales defectos metodológicos del estudio, radica en que las ventanas diagnósticas (videos) eran editadas por un investigador. Esto no permitiría información adicional que habitualmente en la realización de la laparoscopia son indispensables.

En el presente estudio se destaca además la participación de la experiencia quirúrgica como un elemento indispensable en la realización de éstos estudios endoscópicos, ya que la especificidad diagnóstica observa una relación directa con la experiencia del cirujano (figura 1 y 3) de 95.8 % comparado con la especificidad de 62.5% con el de menor experiencia.

Se debe considerar además que la prevalencia de ésta enfermedad en nuestra institución es alta para ésta serie (46.6%), por ser un servicio dedicado al tratamiento de parejas con esterilidad. El efecto de ésta cifra es directamente relacionada con un aumento del valor predictivo, como se observa en la figura 2. Cuando la prevalencia de la enfermedad aumenta, se incrementa también el valor predictivo positivo y disminuye el valor predictivo negativo. Al respecto, la aplicación de este mismo diseño pero en poblaciones con baja prevalencia (por ejemplo en población abierta) aumentaría el valor predictivo negativo y disminuiría la proporción de la capacidad de predecir enfermedad de la videolaparoscopia.

En conclusión, este estudio permite afirmar que la comprobación histopatológica de endometriosis vista por laparoscopia, es un elemento indispensable de realizarse. Este estudio muestra además que hay que considerar, al evaluar los ensayos clínicos terapéuticos, la toma de biopsia, ya que puede ser uno de los principales factores de error, en la viariabilidad terapéutica reportada con respecto a ésta enfermedad. El mismo criterio debe ser considerado en la laparoscopia de segunda mirada, al evaluar la curación.

La importancia de evaluar pruebas diagnósticas, es que permite identificar sujetos enfermos, seleccionar casos y explicar las causas exactas de su enfermedad, es decir, la capacidad diagnóstica, por último permite explorar la capacidad de monitorizar la respuesta terapéutica. Estas pruebas requieren la utilización de comparaciones independientes ciegas, que para el presente estudio fueron dos grupos con estado basal similar y ciegas para la evaluación histológica y videolaparoscopia, con la inclusión de una prueba de oro. A éste respecto, la prueba de oro debe ser seleccionada de acuerdo a su costo, riesgo, facilidad de realización, exactitud y complicaciones que en esta serie de casos y control no se observaron. Solo algunas pacientes requirieron el uso de diatermia como coagulación en los sitios biopsiados.

La sensibilidad y la especificidad se consideran elementos estables de una prueba diagnóstica ya que no cambian con la prevalencia de la enfermedad.

**ESTE TESTE NÃO DEVE
SER DE LA BIBLIOTECA**

G R A F I C A S

Y

T A B L A S

TABLA No. 1	GRUPO I	GRUPO II
CARACTERISTICAS	%	%
CASADA	99.5	99.0
UNION LIBRE	0.0	0.5
SOLTERAS	0.5	0.5
NULIGESTAS	50.0	50.0
DISMENORREA	45.0	0.0
DISPAREUNIA	40.0	0.0

TABLA No. 2
DEFINICION DE TERMINOS USADOS PARA DISCUTIR EL ANALISIS DEL DIAGNOSTICO DE
ENDOMETRIOSIS

POSITIVO	=	ENDOMETRIOSIS
NEGATIVO	=	SIN ENDOMETRIOSIS
VERDADERO POSITIVO	=	ENDOMETRIOSIS POR HISTOLOGIA, POR APARIENCIA LAPAROSCOPICA
VERDADERO NEGATIVO	=	SIN ENDOMETRIOSIS POR HISTOLOGIA Y LAPAROSCOPIA
FALSO POSITIVO	=	SIN ENFERMEDAD POR HISTOLOGIA Y APARIENCIA LAPAROSCOPICA DE ENDOMETRIOSIS
FALSO NEGATIVO	=	ENDOMETRIOSIS POR HISTOLOGIA Y SIN APARIENCIA LAPAROSCOPICA DE LA ENFERMEDAD
SENSIBILIDAD (S)	=	PROPORCION DE LA ENFERMEDAD POR HISTOLOGIA EN QUIENES LA VIDEOLAPAROSCOPIA PREDIJO ENDOMETRIOSIS
ESPECIFICIDAD (E)	=	PROPORCION DE MUJERES SIN LA ENFERMEDAD POR HISTOLOGIA EN QUIENES LA VIDEOLAPAROSCOPIA PREDIJO AUSENCIA DE ENDOMETRIOSIS
VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y/O NEGATIVO	=	PROPORCION EN QUE LA VIDEOLAPAROSCOPIA PREDICE O NO ENDOMETRIOSIS
EXACTITUD	=	VALOR PREDICTIVO COMBINADO DE RESULTADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS
PREVALENCIA	=	PROPORCION DE INDIVIDUOS CON ENDOMETRIOSIS POR HISTOLOGIA ENTRE EL TOTAL DE PACIENTES CON LAPAROSCOPIA

TABLA No. 3
CONFIABILIDAD DIAGNOSTICA DE LESIONES SOSPECHOSAS DE ENDOMETRIOSIS Y
GRUPO CONTROL (%).

INTERPRETACION	S	E	VPP	VPN	Ex	P
R. III G.O. *	71.0	62.5	62.5	71.0	66.6	46.6
R. IV BRH. **	57.0	62.5	57.0	62.5	60.0	46.6
R. V BRH.	61.9	66.0	61.9	66.0	64.4	46.6
MEDICO ADSCRITO	76.1	79.0	76.0	79.0	77.0	46.6
JEFE DE SERVICIO	76.1	95.8	94.1	82.1	86.6	46.6
PROMEDIO	68.4	73.1	70.3	72.1	70.9	46.6

S= Sensibilidad, E= especificidad, VPP= valor predictivo positivo,
 VPN= valor predictivo negativo, Ex= exactitud, P= prevalencia.

*G.O. = Ginecología y Obstetricia

**BRH. = Biología de la Reproducción Humana.

TABLA No. 4**CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DE LAS LESIONES SOSPECHOSAS DE ENDOMETRIOSIS.**

	No. de Pacientes	No. de Pacientes con endometriosis verificada (%).
FOCOS PIGMENTADOS DE AZUL O NEGROS O MANCHAS AMARILLO CAFE	15	73
PAPULAS CLARAS O ROJAS	4	19
DEFECTOS PERITONEALES	5	24
ADHERENCIAS O CICATRICES	2	10

TABLA No. 5
GRUPOS DE PACIENTES CON Y SIN DIAGNOSTICO HISTOLOGICO
DE ENDOMETRIOSIS

	CON DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE ENDOMETRIOSIS	SIN DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE ENDOMETRIOSIS
GRUPOS	I	II
n =	21	24

TABLA No. 6

		PRUEBA DE ORO (HISTOLOGIA)	
		+	-
EVALUACION POR VIDEO	+	72 a	22 b
	-	33 c	88 d

a= verdadero positivo, b= falso positivo, c= falso negativo,
d= verdadero negativo

TABLA No. 7
CONFIABILIDAD DIAGNOSTICA MEDIANTE LA EVALUACION VIDEOLAPAROSCOPICA
DE ENDOMETRIOSIS

INTERPRETACION	VP	VN	FP	FN
R. III DE G. O.	15	15	9	6
R. IV AÑO DE BRH.	12	15	9	9
R. V AÑO DE BRH.	13	16	8	8
MEDICO ADSCRITO	16	19	5	5
JEFE SERVICIO	16	23	1	5

VP= verdadero positivo, VN= verdadero negativo, FP= falso positivo,
 FN= falso negativo.,

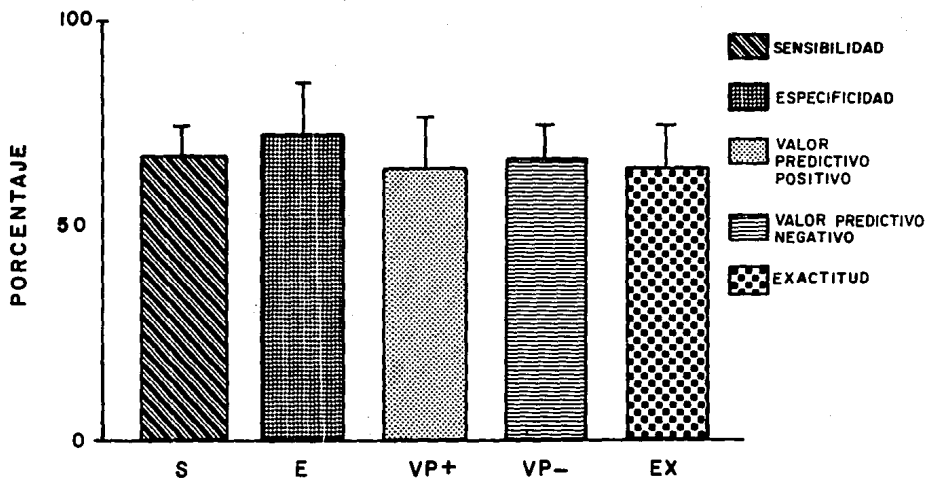
TABLA No. 8**EXPERIENCIA INTERNACIONAL DE BIOPSIA DE LESIONES SOSPECHOSAS DE ENDOMETRIOSIS, CORRELACION LAPAROSCOPICA E HISTOLOGICA.**

AUTOR	REF	n=	S	E	VP	VN	FP
Moen	29	152	51 %	-	78	-	74
Nisolle	30	118	97.5 %	94 %	80	30	38
Portuondo	32	74	72 %	-	52	-	22
Stripling	26	109	97 %	-	106	-	3
Martin	31	102	71 %	-	73	-	29
INPer	-	45	68.4 %	73.1 %	72	88	32

S= Sensibilidad, E= especificidad, VP= verdadero positivo,
VN= verdadero negativo, FP= falso positivo.

**PROMEDIO DE CONFIABILIDAD DIAGNOSTICA
DE LESIONES SOSPECHOSAS DE ENDOMETRIOSIS
POR VIDEOLAPAROSCOPIA.**

(n = 225 OBSERVACIONES)

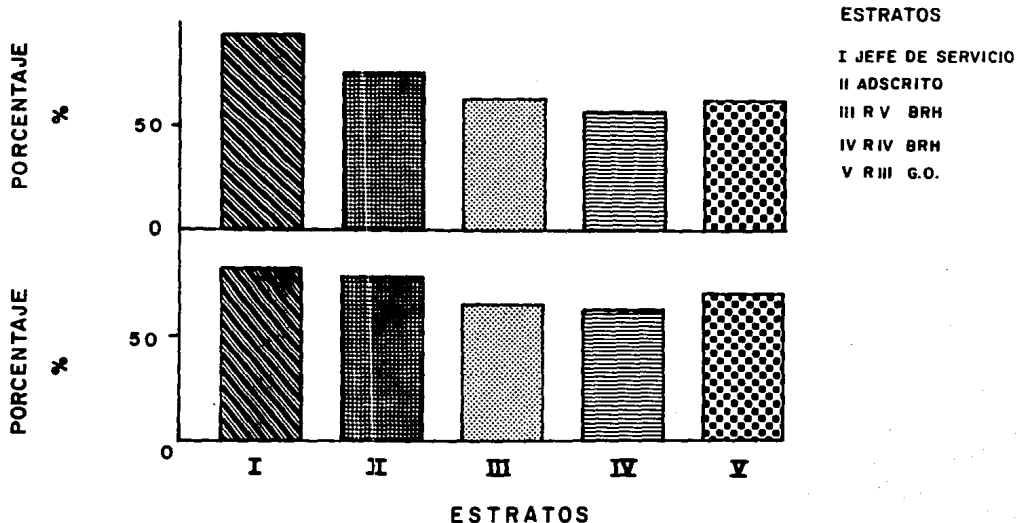


GRAFICA 1

(VALORES PROMEDIOS \pm D.E.)

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO
POR ESTRATOS EN LA CORRELACION DIAGNOSTICA
DE ENDOMETRIOSIS POR VIDEOLAPAROSCOPIA.**

(n = 2 2 5 OBSERVACIONES)

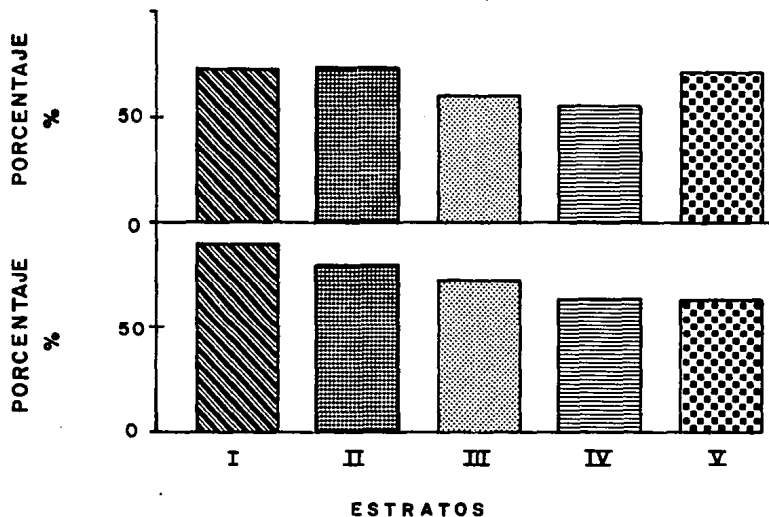


(VALORES EXPRESADOS COMO PORCENTAJES)

GRAFICA 2

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD POR
ESTRATOS EN LA CORRELACION
DIAGNOSTICA DE ENDOMETRIOSIS
POR VIDEO LAPAROSCOPIA.**

(n= 225 OBSERVACIONES)



(VALORES EXPRESADOS COMO PORCENTAJES)

GRAFICA 3

LEYENDA DE GRAFICAS.

GRAFICA 1

En esta gráfica se destaca la participación de la experiencia quirúrgica como un elemento indispensable en la realización de las laparoscopías., ya que la especificidad diagnóstica observa una relación directa con la experiencia del cirujano.

GRAFICA 2

Se observa que el valor predictivo positivo o negativo mejora cuando la videolaparoscopia fueron evaluadas por el cirujano de mayor experiencia.

GRAFICA 3

La especificidad y sensibilidad diagnóstica observa una relación directa cuando existe mayor experiencia quirúrgica. La videolaparoscopia permite reconocer la enfermedad en el 68.4% y la capacidad de excluirla cuando ésta no existe en el 73% de los casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Danforth DN. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Cuarta Edición; Ed Interamericana. Impreso en México 51:979-989;1987
- 2.- Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. Epidemiol Rev 6: 167; 1984.
- 3.- Bullocks JL, Massey FM, Gambrell RD. Symptomatic endometriosis in teenagers. A reappraisal. Obstet Gynecol 43:896;1974.
- 4.- Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. J Reprod Med 24:251;1980.
- 5.- Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. J Reprod Med 27:156;1982.
- 6.- Malinak LR. Heritable aspects of endometriosis. Clinical characteristics of familial endometriosis. Am J Obstet Gynecol 137: 332; 1980.
- 7.- Miyazawa K. Incidence of endometriosis among Japanese women. Obstet Gynecol 48: 407; 1976.
- 8.- Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. JAMA 255: 1904; 1986.
- 9.- Sensky TE, Liu DTY: Endometriosis: Association with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. Int J Gynecol Obstet 17: 573; 1980.
- 10.- Cramer DW, Wilson E, Stillman R. The association of endometriosis with oral contraceptives use (abstract 328). Presented at the

42nd Meeting of the American Fertility Society, Toronto, Ontario, Canada, September 27- October 2, 1986.

- 11.- Badawy SZA. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 63:271.
- 12.- Gleicher N, El-Roey A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease ? *Obstet Gynecol* 1987 ;70: 115.
- 13.- Merrill JA: Experimental induction of endometriosis across millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 94: 780; 1966.
- 14.- Keetel WC, Stein RJ : The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 61: 440; 1951.
- 15.- Allen E, Peterson LF, Campbell ZB : Clinical and experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 68: 356; 1954.
- 16.- Halme J, Hammond MG, Hulka JF. Retrograde menstruation in health women and in patient with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64:151; 1984.
- 17.- American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 43: 351; 1985.
- 18.- Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ III. Endometriosis and in fertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 38: 667; 1982.
- 19.- Cheesman KL, Cheesman SD, Chatterton RT, Cohen MR. Alterations in progesterone metabolism and luteal function in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 43: 590; 1983.
- 20.- Metzger DA, Oliver DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 45: 18; 1986.

- 21.- Fitzsimmons J, Stahl R, Gocial B: Spontaneous abortion and endometriosis. Fertil Steril 47: 696; 1987.
- 22.- Kreiner D, Frommowitz FB, Richardson DA, Kenigsberg D. Endometrial immunofluorescence associated with endometriosis and pelvic inflammatory disease. Fertil Steril 46: 243; 1986
- 23.- Hoxsey RJ, Rao R, Scommegna A. Sperm recovery in peritoneal fluid of endometriosis versus "normal" infertile patients. Fertil Steril 41: 395; 1984.
- 24.- Jansen RPS, Rusell P: Nonpigmented endometriosis : Clinical, laparoscopic, and pathologic definition. Am J Obstet Gynecol 155: 31; 1986.
- 25.- Chatman DL, Zbella EA : Pelvic peritoneal defects and endometriosis: Further observations. Fertil Steril 46: 711; 1986
- 26.- Stripling MC, Martin DC, Chatman DL: Subtle apperance of pelvic endometriosis. Fertil Steril 49: 427; 1988.
- 27.- Redwine DB : Age-related evolution in color appearance of endometriosis. Fertil Steril 48: 1062; 1987.
- 28.- Murphy AA, Green WR, Bobbie D : Unsuspected endometriosis documented by scanning elctron microscopy in visually normal peritoneum. Fertil Steril 46: 522; 1986.
- 29.- Moen MH, Halvorsen TB : Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. Acta Obstet Gynecol Scand 71: 337; 1992.
- 30.- Nisolle M, Paindaveine M, Bourdon A. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertil Steril 53: 984; 1990.

- 31.- Martin DC, Hubert GD, Vander Zwuaag R, El-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 51:63;1989.
- 32.- Murali Dharan. Total Quality control in the clinic laboratory. The C.V. Mosby Co. Saint Louis 1977.
- 33.- Olive DO, Henderson DY. Endometriosis and Mullerian anomalies. Obstet Gynecol 1987;69:412.
- 34.- Portuondo JA, Herrán C, Echanojauregui AD, Riego AG. Peritoneal flushing and biopsy in laparoscopically diagnosed endometriosis. Fertil Steril 38:538;1982.
- 35.- Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA: Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriotic lesions. Fertil Steril 42:696;1984.