

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES MEXICO

**"TRATAMIENTO ACTUAL DE LA
ENDOMETRIOSIS"**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DR. RAMON ALBERTO PIÑON CARRERAS

ASESOR: DR. SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR



Hospital Angeles
MEXICO

MEXICO, D. F.

AGOSTO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Hospital Angeles
MEXICO

HOSPITAL ANGELES MEXICO

DIVISION DE EDUCACION MEDICA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ALUMNO: DR RAMON ALBERTO PIÑÓN CARRERAS

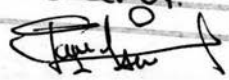
TÍTULO: TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENDOMETRIOSIS

ASESOR: DR SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ramon Alberto Piñón Carreras.

FECHA: 22 Sep 04.

FIRMA: 



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

José T. Pineda

DR JOSÉ T . PINEDA FERNÁNDEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MÉDICA

Claudio F. Serviere

DR. CLAUDIO F. SERVIERE ZARAGOZA
PROFESOR TITULAR

Sergio Alfonso Ruiz y Aguilar

DR SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR
ASESOR DE TESIS



HA
Hospital Angeles
MEXICO

División de Educación Médica
y de Investigación

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por permanecer a mi lado en todo momento y brindarme la oportunidad de alcanzar mi sueño.

A MIS PADRES

Mi más profundo agradecimiento por brindarme su apoyo, comprensión y orientación, durante mis años de estudio para lograr mi formación profesional, que constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A MI HERMANO

Por su paciencia y apoyo

A ERIKA

Por su comprensión y cariño

A MI MAESTRO : DR J. PINEDA FERNANDEZ

Por compartir sus experiencias, apoyo y conocimientos en estos años y sobre todo por su gran calidad humana y docente . Gracias por su amistad

AL DR S. A. RUIZ Y AGUILAR

Por su confianza , amistad y su gran espíritu docente

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. EPIDEMIOLOGIA	3
3. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS, GINECOLÓGICOS, Genéticos asociados	4
Edad	
Raza	
Historia Familiar	
Anomalías genéticas y anatómicas	5
Características menstruales	
Otros factores	
Alteración de la Inmunidad	
4. RELACION ENTRE ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD	6
5. PATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS	7
Teoría de la Metaplasia Célomica	9
Teoría de la Inducción	
Teoría de los restos embrionarios	
Teoría de las Metástasis linfática	10
Factores inmunitarios	
Factores Endocrinos	11
Factores Genéticos	
Factores Ambientales	
6. CUADRO CLINICO	13
7. OTROS SÍNTOMAS POCO FRECUENTES	20
8. CLASIFICACION ANATOMOCLINICA	21
9. TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR	23
10. TRATAMIENTO DEL DOLOR	25
11. AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS	26
12. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LOS AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS	28
13. ESQUEMAS ADYUVANTES	29
14. DURACIÓN DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO MEDICO	31
15. TRATAMIENTO MEDICO PRE Y POST QUIRÚRGICO	33
16. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PREQUIRÚRGICO	34
17. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POSTQUIRURGICO	35
18. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	37
19. LAPAROTOMÍA	38
20. LAPAROSCOPIA	38

21. EXTENSIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	39
22. NEURECTOMIA PRESACRA Y ABLACIÓN DE NERVIOS	44
23. TRANSFORMACIÓN MALIGNA	44
24. TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD	45
25. TRATAMIENTO COMBINADO	46
26. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA	46
27. CONCLUSIONES	48
28. BIBLIOGRAFÍA	50

1.- INTRODUCCION

Desde hace más de un siglo la endometriosis se ha definido por la presencia de focos de endometrio ectópico (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina y se ha asociado básicamente a tres problemas clínicos : infertilidad, dolor abdominal y metrorragia .¹

Sin embargo , actualmente muchos de los conceptos clásicos referentes a su etiología, fisiopatología y tratamiento, incluyendo el concepto mismo de la enfermedad , están cuestionados .²

Esta revisión trata de abordar la problemática de esta enigmática entidad ginecológica desde un punto de vista crítico mostrando aspectos susceptibles de los nuevos planteamientos en cuanto a tratamiento refiere .

La endometriosis es una patología benigna pero, en muchos de los casos , es una enfermedad progresiva. El amplio espectro de las alteraciones clínicas que existen en la endometriosis ha constituido un problema importante para ginecólogos y patólogos y para las pacientes mismas .

Los estudios clásicos de Sampson en los años veinte fueron los primeros en destacar las correlaciones clínico patológicas de la endometriosis .²

Por definición , la endometriosis es la presencia y crecimiento de glándulas endometriales del recubrimiento del útero en una localización aberrante y heterotópica.

La adenomiosis es el crecimiento de glándulas y estroma endometriales en el miometrio uterino, con una profundidad al menos de 2.5mm desde la capa basal del endometrio . En ocasiones , la adenomiosis se denomina endometriosis sin embargo se trata de terminología incorrecta ya que se trata de patologías diferentes .³

Normalmente se acepta que la incidencia de la Endometriosis se ha incrementado esto, debido a la aparición de la tecnología como lo es la cirugía laparoscópica.

Evers ha propuesto la hipótesis de que los implantes endometriales en la cavidad peritoneal son un hallazgo fisiológico secundario a menstruación retrógrada.⁴

La incidencia específica o prevalencia de la endometriosis es desconocida , algunas referencias solo son aproximaciones.

Muchas pacientes aún son diagnosticadas durante una cirugía laparoscópica o peor aún durante una laparotomía exploradora una aproximación se basa acerca del 5 al 15% de laparotomías realizadas en mujeres en edad reproductiva .⁵

La prevalencia de endometriosis activa constituye , aproximadamente el 20% de las mujeres con dolor pélvico crónico .

La incidencia de Endometriosis es del 30 a 45% en mujeres con esterilidad. Debe destacar que en todos los estudios de prevalencia de endometriosis existe un sesgo en el muestreo, que está influido por la presencia de la enfermedad activa.⁵

La etiología de la endometriosis es poco conocida, y puede estar originada por menstruación retrógrada, diseminación vascular, metaplasia, predisposición genética, defectos inmunológicos e influencias hormonales, en la mayoría de los casos de endometriosis, su visualización requiere laparoscopia o laparotomía.⁶

Debido a que estos procedimientos se realizan en forma repetida en pocas pacientes, la historia natural de la enfermedad parece desconocida. Clínicamente, es muy difícil predecir la evolución de la endometriosis en un individuo en concreto.

Generalmente la típica paciente con endometriosis oscila en la tercera década de la vida, es nulípara e involuntariamente estéril y presenta síntomas de dismenorrea secundaria y dolor pélvico.

El tejido endometrial aberrante crece bajo influencia de hormonas ováricas, por lo que la enfermedad se observa con mayor frecuencia durante la etapa reproductiva, una cifra importante cerca del 5% de las pacientes con endometriosis se diagnóstica tras la menopausia, ya que en esta etapa generalmente se diagnóstica gracias a las terapias de remplazo hormonal.

En las adolescentes con endometriosis deben descartarse alteraciones anatómicas obstructivas del tracto genital que incrementan la menstruación retrógrada.^{8,10}

La endometriosis es una enfermedad no sólo con una gran variabilidad individual, sino también con diferentes procesos fisiopatológicos. Es una enfermedad benigna, aunque presenta características de malignidad - infiltración local, invasión y amplia diseminación. A pesar de que el crecimiento del endometrio ectópico está estimulado por niveles fisiológicos de estrógenos y progesterona tanto los niveles bajos, "Seudo menopausia" como elevados "Seudo embarazo" de estas hormonas habitualmente son terapéuticos.^{7,8}

Otra característica que se observa a menudo es la relación inversa entre la extensión de la endometriosis pélvica y la gravedad del dolor pélvico. Las mujeres con endometriosis extensa pueden estar asintomáticas, mientras que otras pacientes con implantes mínimos pueden presentar dolor pélvico incapacitante.⁹

Sin embargo, como sería de esperar, las mujeres con endometriosis infiltrante profunda, especialmente en espacios retroperitoneales, suelen presentar dolor intenso. Finalmente no se reconoce con exactitud la fisiopatología subyacente que produce la esterilidad en mujeres con endometriosis.¹⁰

2.- EPIDEMIOLOGIA

Se debe definir a esta enfermedad en base a los hallazgos epidemiológicos y así de esta manera hacer una correcta identificación de las paciente de riesgo para poder de esta manera implementar un tratamiento precoz mientras la enfermedad se encuentra en estadios iniciales.

La frecuencia de una enfermedad puede expresarse como el número de nuevos casos diagnosticados por año (Incidencia) o el número de casos conocidos en un momento cronológico dado (prevalencia).

Aunque la prevalencia de la endometriosis en mujeres entre 15 y 45 años en Países del primer mundo ha sido fijada entre 1 y 7% de la población general ¹¹ , el problema se complica dependiendo de los distintos subgrupos de pacientes ginecológicas consideradas .

Una revisión detallada de la literatura indica que la prevalencia es esta enfermedad entre las mujeres que han sido sometidas a cirugía ginecológica por cualquier indicación por vía de la laparotomía oscila entre 0.1% y el 22%.

Sin embargo, al considerar aquellas pacientes sometidas a laparoscopia por dolor abdominal crónico, su prevalencia se eleva a un 30%. (oscilando entre el 4 y el 65%) .

Esta variación se debe a que se trata de poblaciones seleccionadas por una indicación clínica o técnica concreta .

La prevalencia de la endometriosis según la técnica quirúrgica empleada varía ampliamente entre 0.7% y un 31% dependientemente según se trate de anastomosis tubáricas o laparoscopias operatorias respectivamente.

Por otra parte, si consideramos la indicación clínica de las pacientes estudiadas las diferencias siguen siendo importantes .

En un estudio prospectivo Templeton ¹² , en un estudio distribuyo un total de 1542 pacientes en cuatro grupos según la indicación, infertilidad, por ligadura tubárica , por dolor abdominal crónico o pacientes previamente fértiles sometidas a histerectomía por hemorragia uterina disfuncional y encontraron que la prevalencia de endometriosis era del 21% 6%, 15% y 25% respectivamente.

Por lo tanto , el concepto de la frecuencia con la cuál aparece la endometriosis es complejo e imposible de generalizar .

La prevalencia media de la endometriosis se encuentra entre el 20 – 40%. Sin embargo, de esta primera aproximación habría que distinguir de qué subgrupo clínico se trata dependiendo de la indicación clínica o de la técnica utilizada para diagnosticar la enfermedad.

Dentro de la técnica quirúrgica utilizada existen factores de error tales como la minuciosidad con la que se realiza una laparoscopia rápida para una ligadura tubárica comparada con otra para estudiar la infertilidad. Finalmente hay que considerar la existencia de lesiones atípicas que han sido descritas sólo recientemente , lo que complica aún más la posible uniformidad de criterios .

Actualmente el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la visualización del endometrio ectópico en la cavidad peritoneal y su examen anatomopatológico. Probablemente, cuando podamos desarrollar un método diagnóstico no invasivo de la endometriosis podremos obtener datos más consistentes.

El único estudio de incidencia (número de nuevos casos diagnosticados por unidad de tiempo) en la población femenina general fue realizado en Rochester, Minesota, entre los años 1970 – 1979.

Se estudiaron 157.135 mujeres – año y el resultado fue que en 0.3% de las mujeres blancas en edades entre quince y cuarenta y nueve años eran diagnosticadas como casos nuevos cada año.¹³

3. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, GINECOLÓGICOS, GENÉTICOS O CONSTITUCIONALES ASOCIADOS CON LA ENDOMETRIOSIS.

Edad

En contraste con la prevalencia de la enfermedad, que parece ser mayor entre los treinta y cinco y cuarenta y cinco años, el diagnóstico es más común entre las edades de 25 a 29 años, disminuyendo después. La aparición de casos en pacientes en edades prepuberales o posmenopáusicas es excepcional.

Raza

Clásicamente se ha aceptado que esta enfermedad es más frecuente en mujeres de raza blanca con un alto nivel socio económico, sin embargo, los principales trabajos publicados al respecto,^{14, 15, 16} tienen numerosos sesgos que hacen que en la actualidad este concepto no pueda ser aceptado.

Historia familiar

Parece tener implicaciones en el desarrollo de esta enfermedad. La primera comunicación de familias con endometriosis data desde 1943¹⁷ y desde entonces han aparecido distintos trabajos al respecto.

Simpson¹⁸ en 1980 describe en un trabajo de 123 pacientes el 14.6% es decir 18, con endometriosis tenían una madre o hermana que también padecía esta enfermedad, además las pacientes con endometriosis “familiar” parecen sufrir la enfermedad en estadios más avanzados¹⁹.

De estos estudios se estima que entre los descendientes de primer orden de familias con antecedentes de endometriosis el riesgo de padecer la enfermedad se encuentra elevado diez veces.

Sin embargo , no se ha encontrado patrón Mendeliano alguno postulándose que se trata de una herencia poligénica de tipo multifactorial .

Anomalías genitales o anatómicas

Se ha sugerido que uno de los posibles mecanismos genéticos o congénitos podría relacionarse con la existencia de anomalías genitales , incluyendo atresia vaginal o cervical y anomalías de fusión de los conductos de Muller .

Factores anatómicos como anomalías uterinas congénitas que producen obstrucción del flujo menstrual se asocian con un aumento en la incidencia de Endometriosis ²⁰. De hecho, en estudios de mujeres con duplicación del tracto genital (dos cuellos , dos úteros y una trompa en cada útero) y obstrucción en el cérvix de uno de los dos sistemas se ha encontrado que la severidad de la enfermedad es mucho más importante en el lado obstruido.

Características menstruales

Tienen un impacto epidemiológico real en el riesgo de sufrir Endometriosis . pacientes con períodos más cortos , menstruaciones más prolongadas y abundantes tienen un riesgo mayor que el resto de la población de padecer Endometriosis . Un estudio multicéntrico realizado en la década de los ochenta , y otro recientemente publicado parecen llegar a similares conclusiones .

Son pacientes con riesgo de padecer endometriosis aquéllas con menstruaciones de duración > a 8 días y de ciclos < de 27 días ²¹.

No encontraron , sin embargo, relación significativa alguna con la edad de la menarquia , regularidad de los ciclos menstruales o prácticas sanitarias como uso de tampones.

Clásicamente se entiende la dismenorrea como un síntoma común de la endometriosis ; sin embargo , el estudio de Cramer y cols .

Abre la posibilidad de considerarla como un síntoma que pudiera preceder o predisponer a la aparición de endometriosis ²¹.

Otros factores

Respecto a factores como peso , talla, consumo de tabaco y ejercicio habitual, tan solo este último parece tener una relación epidemiológica protectora.

Mujeres que comenzaron a realizar ejercicio en edad temprana y que ejercitan al menos dos horas por semana presentaron menor incidencia de presentar endometriosis . Este hallazgo epidemiológico parece relacionarse con la disminución de estrógenos – endógenos demostrado en deportistas . se conoce que el mantenimiento de implantes endometriales peritoneales en monos castrados depende de la existencia de Hormonas Esteroideas.

Por ello todos aquellos factores fisiológicos o farmacológicos que induzcan una hipoestrogenemia van en contra de la progresión de la enfermedad.

Alteración de la inmunidad

Diversos estudios han demostrado la existencia de una alteración de la inmunidad tanto humoral como celular en la endometriosis. Desde el punto de vista epidemiológico no se ha podido demostrar una clara relación. Es importante recordar que una relación epidemiológica indica sólo relación causal, por lo que no sabemos si ésta se relaciona como desencadenante o consecuencia de la enfermedad.

Los factores epidemiológicos significativos en relación con la endometriosis parecen apoyar dos de las teorías propuestas para explicar la génesis de la endometriosis. En primer lugar, los factores mecánicos que refuerzan la teoría de la menstruación retrógrada. Concretamente las anomalías uterinas congénitas que producen obstrucción del flujo menstrual y las características menstruales que predisponen a presentar la Endometriosis. En segundo lugar aquellos otros factores que se centran en el papel de los estrógenos y la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad nunca aparece antes de la pubertad y muy raramente después de la menopausia. Puede aparecer en hombres que reciben dosis farmacológicas de dietilestilbestrol.²² Finalmente, el ejercicio físico moderado y continuado reduce las posibilidades de sufrir la enfermedad supuestamente a través de la reducción de estrógenos endógenos.

4. RELACION ENTRE ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

Cuando se intenta fundamentar que la endometriosis causa infertilidad, frecuentemente se cita que el 30 a 40% de las pacientes con infertilidad tienen endometriosis y que entre las pacientes con endometriosis el 30 a 50% de ellas son infértiles.^{23, 24}

Sin embargo si repasamos cuidadosamente estos trabajos clásicos observamos que proceden de las décadas de los treinta y cuarenta.

La mayoría fueron realizados de forma retrospectiva sobre pacientes en las que la laparotomía reveló la presencia histológica de endometriosis y que posteriormente no quedaron gestantes.

Por lo tanto, bien pudiera ser que la Endometriosis cause infertilidad o que la Infertilidad sea la causa de la endometriosis o simplemente que ambas situaciones coincidan en el tiempo por ello, su verdadera significancia en la práctica necesita ser investigada a fondo.

La inducción de la Endometriosis en conejos, ratas y monos parece indicar la existencia de endometrio ectópico injertado quirúrgicamente disminuye la fecundidad en estos animales.

Sin embargo , la extrapolación a lo que ocurre en la especie humana es bastante problemática por varias razones.

Sólo humanos y primates sufren esta enfermedad, por lo que inducir algo que no existe en ratas y conejos y asumir que las repercusiones son las mismas que en humanos queda bastante lejos de lo que pueda ser la realidad.

Por otra parte , no sabemos si la endometriosis inducida tiene el mismo comportamiento que la endometriosis desarrollada espontáneamente . Por todo ello parece claro que debemos acudir a estudios en la especie humana para poder contestar nuestra pregunta .

El primer paso es la comparación entre la prevalencia de endometriosis entre las pacientes sometidas a laparoscopia diagnóstica por infertilidad y pacientes fértiles sometidas a Laparoscopia por ligadura tubárica.

En un estudio realizado con 91 pacientes sometidas a un programa de inseminación artificial con semen de donante el resultado fue de una fecundabilidad del 12% en el grupo de pacientes sin endometriosis contra 3.6% en el grupo de pacientes con endometriosis ²⁵.

En conclusión , hasta el momento en los estudios realizados todo parece indicar que existe una relación causal entre Infertilidad y Endometriosis .

5. PATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS

ORIGEN DE LOS IMPLANTES ENDOMETRIOSICOS

La endometriosis es un trastorno ginecológico frecuente caracterizado por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina , cuyos mecanismos de aparición se han tratado de explicar mediante varias teorías .

Teoría de la menstruación retrógrada (implantación)

En esta hipótesis , también conocida como de Sampson , se propone que hay reflujo endometrial viable a través de las trompas de Falopio durante la menstruación , con implantación posterior en la superficie peritoneal o los órganos pélvicos ²⁶.

Esta teoría se basa en tres suposiciones : Primera que hay menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio; segunda que las células endometriales contenidas en el material de reflujo son viables en la cavidad uterina; tercera que dichas células pueden adherirse al peritoneo, con invasión , implantación y proliferación subsiguientes.

La teoría de la implantación se rechazó durante mucho tiempo por la suposición de que la menstruación retrógrada era rara y no había tejido endometrial en el material menstrual.²⁷

Posteriormente se confirmó en varios estadios la alta incidencia de menstruación retrógrada . En 1938, Watkins observó goteo de sangre a través de las trompas de Falopio en mujeres objeto de laparotomía durante la menstruación .

Después de esa observación , Godall confirmó que ocurría menstruación retrógrada en 50% de las mujeres a quienes se hacia laparotomía durante la menstruación.²⁸

También observó la presencia de sangre en el líquido peritoneal en mujeres objeto de diálisis peritoneal.

En estudios recientes se ha mostrado con el uso de la laparoscopia que la menstruación retrógrada en un fenómeno frecuente y se presenta en 76 a 90% de las mujeres con trompas de Falopio permeables²⁹

Posteriormente se demostró la viabilidad de las células endometriales descamadas y su capacidad de implantarse en sitios ectópicos. En 1951, Keetel y Stein cultivaron células endometriales obtenidas de la secreción menstrual de siete mujeres que usaban diafragma .

También se cultivaron en forma exitosa las células endometriales obtenidas del líquido peritoneal después de un lavado uterino , que se mantuvieron viables en cultivo hasta dos meses.

Finalmente también se cultivaron en forma exitosa las células endometriales obtenidas de líquido peritoneal normal.

Una vez en la cavidad peritoneal , las células endometriales presentes ahí por menstruación retrógrada deberían ser capaces de implantarse para causar endometriosis.

Scout y TeLinde³⁰. Informaron que las células endometriales descamadas podrían implantarse. Estos autores invirtieron en cuerpo del útero con el cervix hacia la cavidad peritoneal en monos, con lo que se demostró que el 50% de los monos presentó endometriosis , de manera similar , se mostró que ocurrió endometriosis en cuatro babuinos a los cuales se les inyectó endometrio menstrual en su espacio retroperitoneal.

Edwards colectó flujo menstrual de mujeres en su segundo día y lo inyectaron en grasa subcutánea abdominal de pacientes a quienes después se hizo laparotomía por otras indicaciones ginecológicas, 90 a 180 días después de su implantación .

Se extirpó el sitio inyectado para estudio histopatológico y se encontraron células de estroma y glándulas endometriales en el sitio de implantación en esas mujeres³¹, esos hallazgos mostraron que las células endometriales en el material menstrual son visibles y pueden implantarse y formar lesiones endometrióticas.

También hay datos clínicos sustanciales que apoyan el modelo de implantación de la endometriosis peritoneal. Hay un menor riesgo de endometriosis en pacientes con anomalías Müllerianas y obstrucción del flujo así como mayor frecuencia de implantes endometrióticos en partes en partes declives de la pelvis. Esta distribución anatómica del proceso patológico apoya el concepto de la menstruación retrógrada.

Teoría de la metaplasia celómica

Descrita inicialmente hacia el siglo XX por Meyer, menciona que esta ocurre por metaplasia de las células que revisten la cavidad pélvica. El autor mencionaba que los estímulos hormonales, infecciosos y otros de tipo inductivo, podían causar metaplasia, que a su vez produciría Endometriosis.

Estudios embrionarios mostraron que el peritoneo pélvico, el epitelio germinativo del ovario y los conductos de Muller se derivan del epitelio de la pared celómica.

Este tipo de transformación puede causar endometriosis superficial ovárica. Se encuentran pruebas clínicas que apoyan la teoría de la metaplasia celómica en informes de casos de Endometriosis en varones, niñas y adolescentes prepúberes, mujeres que nunca menstruaron y de localizaciones desusadas, que incluyen la cavidad pleural.

La aparición de Endometriosis en varones se considera prueba de la metaplasia sin embargo estos varones estaban bajo estrogenoterapia, y no puede excluirse la posibilidad de estimulación de restos Müllerianos por las hormonas.

De manera similar, aunque pudiese ocurrir Endometriosis pleural por metaplasia local del mesotelio de la pleura, también pudiese ser producto del paso transdiafragmático de fragmentos endometriales.

Si la metaplasia celómica es igual a la que ocurre en otras partes, sería de esperar un aumento de su frecuencia con la edad. Las pruebas de la teoría de la metaplasia celómica distan mucho de ser concluyentes.

Teoría de la inducción

Está es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica y en ellas se propone que los factores bioquímicos o inmunitarios endógenos pueden inducir a las células indiferenciadas a transformarse en tejido endometrial por diferenciación.

Esta teoría de apoya en observaciones en conejos, aquí se basan básicamente es el estudio de Norman³², quien implanto cortes de pared uterina obtenidas de conejas preñadas en el tejido subcutáneo de otras hembras de esa especie de dos meses de edad estimuladas con gonadotropinas inmediatamente antes de la transferencia. En siete días, se observó células características del endometrio en el sitio de inyección y formación de quistes de tejido circundante.

Teoría de los restos embrionarios

En el decenio de 1980, se introduce la teoría de que pudiese tratarse de la activación de las células de origen Mulleriano para diferenciarse en endometrio en presencia de un estímulo específico. La transformación de restos embrionarios es una posible explicación de los raros casos de endometriosis comunicados en varones.

Teoría de las metástasis linfática y vascular

Se pensó por parte de algunos autores que, pudiese ser causa de diseminación linfática y hematogena de células endometriales, pruebas considerables sugieren que las células endometriales pueden circular por vía linfática y hematogena. La metástasis de células endometriales a través del sistema linfático hacia zonas distantes como la pleura, el ombligo, el espacio retroperitoneal, la extremidad pélvica, la vagina y el cuello uterino son anatómicamente posibles por la comunicación mediante vasos linfáticos entre esas estructuras.

Sampson mostró la presencia de tejido endometrial en venas uterinas de mujeres con adenomiosis. Las metástasis linfáticas o vasculares pudiesen explicar los raros casos que se han comunicado de endometriosis de hueso, músculo, cerebro, nervios, parénquima pulmonar, espacios vertebrales y extremidades.

Factores inmunitarios

Se propone que la respuesta inmunitaria alterada produce un retiro inadecuado de detritos menstruales que llegan a la cavidad peritoneal por reflujo como posible factor causal de la endometriosis.

Este padecimiento se vincula con cambios en los componentes humoral y mediado por células de la inmunidad innata y la adquirida, aunque el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis contiene cifras elevadas de células inmunitarias, éstas parecen facilitar más que inhibir la aparición de la enfermedad.

Los leucocitos, que serían de esperar eliminasen células endometriales de la cavidad peritoneal, parecen impulsar la proliferación al secretar factores de crecimiento y citocinas.

Aunque no se sabe si estas alteraciones inmunitarias inducen endometriosis o son consecuencia de su presencia, parecen tener participación importante en la persistencia y el avance de la Endometriosis.

La inflamación pélvica en mujeres con endometriosis también parece contribuir a la aparición de sus manifestaciones más frecuentes: dolor e infertilidad. Los productos de secreción de las células inmunitarias en el líquido peritoneal, como citocinas y prostaglandinas, contribuyen al dolor pélvico crónico.

La inflamación pélvica también puede llevar a la formación de adherencias y cicatrización así como alteración de la permeabilidad de las trompas de Falopio.

De manera similar, el ambiente inflamatorio puede alterar la foliculogénesis, fecundación e implantación del embrión, y causar infertilidad.

Factores endocrinos

Es un trastorno dependiente de estrógenos. Se ha señalado a la síntesis y el metabolismo aberrantes de estrógenos en la patogenia de la endometriosis.

La aromatasa cataliza la síntesis de estrona y estradiol a partir de androstenediona y testosterona respectivamente.

Se expresa en muchos tipos de células humanas, incluyendo las de la granulosa ovárica, el sincitiotrofoblasto placentario, las células adiposas y los fibroblastos de la piel.

Por lo general se creía que la acción de los estrógenos ocurría por un mecanismo endocrino. En otras palabras, se cree que el estradiol circulante ejerce un efecto estrogénico después de llegar a tejidos blanco a través de la corriente sanguínea.

Estudios de la expresión de aromatasa en el cáncer mamario han mostrado que el mecanismo paracrino es un participante importante de la acción estrogénica en ese tejido³³.

Los estrógenos también tienen un efecto "Intracrino". Los estrógenos producidos por actividad de aromatasa en el citoplasma de células de músculo liso de los leiomiomas o del estroma endometriótico pueden ejercer sus efectos por unión fácil a su receptor nuclear dentro de la misma célula. El endometrio no afectado y el miometrio, por otro lado, carecen de expresión de aromatasa.

En el ovario, el sitio más importante de biosíntesis de estrógenos en una mujer en edad reproductiva, la unión de la hormona foliculoestimulante a su receptor en la membrana de una célula de la granulosa induce un incremento de la cifra intracelular de AMPc.

Esto a su vez aumenta la unión de factores de transcripción a la región promotora del gen de aromatasa. Como resultado hay un aumento de la expresión de aromatasa y, en consecuencia, de la secreción de estrógenos por el folículo preovulatorio.

En la posmenopausa ocurre producción de estrógenos en tejidos extraglandulares, como el adiposo y la piel, actividad controlada principalmente por citocinas y glucocorticoides.

Los endometriomas y los implantes endometrióticos extraováricos expresan cifras elevadas de aromatasa. Las células del estroma en cultivo, provenientes de implantes endometrióticos e incubadas con un análogo de AMPc.

Muestran cifras extremadamente altas de aromatasas . se han investigado factores de crecimiento , citocinas y otras sustancias como posibles inductoras de la actividad de aromataza por una vía dependiente de AMPc en la endometriosis.

Se identificó a la prostaglandina E2 como el más potente inductor de actividad aromataza en células del estroma endometriótico.

Se encontró que los estrógenos producen regulación ascendente de la formación de prostaglandina E2 al estimular a la enzima ciclooxigenasa tipo 2 en células del estroma endometrial en cultivo.

Hay un asa de retroalimentación positiva para la producción local continuo de estrógenos y prostaglandina E2, que tal vez favorece la las características proliferativas e inflamatorias de la endometriosis .

También se detectan cifras bajas de aromataza en muestras de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis moderada a grave, en tanto no se encuentra en el correspondiente de aquellas sin enfermedad.

Ese hallazgo sugiere que pudiese haber un defecto genético en la expresión de aromataza en mujeres con Endometriosis . Cuando el tejido endometrial con cifras bajas de expresión aberrante de aromataza llega al peritoneo pélvico por menstruación retrógrada e induce una reacción inflamatoria aumenta de manera exponencial la actividad de aromataza y la síntesis local de estrógenos.

Aunque se identificó a la prostaglandina E2 como inductor más potente conocido de la actividad de aromataza al aumentar al aumentar la cifra de AMPc en células del estroma endometriótico, el AMPc o los análogos de prostaglandina E2 no estimulan la actividad de aromataza en células del estroma endometrial eutópico en cultivo. Se han estudiado los mecanismos mediadores de la regulación diferencial de la actividad de aromataza en células endometrióticas y el endometrio eutópico normal .

El promotor II inducible por AMPc parece ser el encargado de la expresión de aromataza en tejido endometriótico en vivo³⁴.

Dos factores de transcripción , el factor estimulador de la transcripción y un factor inhibidor , el factor promotor ascendente de la transcripción de ovoalbúmina de pollo, compiten por el mismo sitio de unión en el promotor II de aromataza .

El principal sustrato para la actividad de aromataza en la endometriosis es la androstenediona, de origen suprarrenal y ovárico en la premenopausia , y sólo suprarrenal en la posmenopausia . el principal producto de la actividad de aromataza en la endometriosis , la estrona , es sólo débilmente estrogénica y debe convertirse a estradiol para ejercer su efecto estrogénico total .

En la Endometriosis se expresa la enzima 17 beta hidroxisteroidodeshidrogenasa de Tipo 1 que cataliza la conversión a estradiol. Mientras que la tipo 2 inhibe la sobre expresión, en otras palabras la sobre expresión de 1 y falta de 2 manifiesta el crecimiento de los implantes endometrióticos.

Factores genéticos

La endometriosis parece ser heredable, pero no se conoce aún el mecanismo preciso, el riesgo aumentado de 5 a 8% en parientes de primer grado sugiere una herencia poligénica.

Factores ambientales

Se conoce que la exposición a ciertos hidrocarburos aromáticos y junto al humo del cigarrillo se ha relacionado con una incidencia mayor de presentar endometriosis.

6. CUADRO CLINICO

Son múltiples los síntomas atribuidos a la Endometriosis, sin embargo son muchas las mujeres que cursan de forma asintomática, y son muchos los síntomas atribuidos a esta enfermedad, que también ocurren en asociación con otras condiciones.

Las más comunes son el dolor pélvico y la infertilidad, en segundo plano quedan otros menos frecuentes, como hemorragias uterinas disfuncionales, manifestaciones cutáneas o síntomas propios de localizaciones extrañas.

DOLOR PELVICO

El dolor es, quizás, el síntoma más importante de la endometriosis. Las manifestaciones dolorosas de esta enfermedad pueden ser varias:

- a) Dismenorrea

- b) Dispareunia

- c) Dolor pélvico crónico

De estas manifestaciones es sin duda el dolor a largo plazo el responsable de efectos negativos sobre la personalidad de la mujer, que repercuten sobre su vida laboral, social y familiar.

La endometriosis moderada a severa esta presente en el 30% al 50%³⁵ de las mujeres que someten a una laparoscopia diagnóstica como indicación de dolor pélvico.

Al analizar la endometriosis presente en el ligamento ancho, ligamentos útero sacros y en fondo de saco el dolor se presenta en al menos 50% de los casos.

A) Dismenorrea

Se presenta de manera frecuente entre 51 a 90% de las pacientes con endometriosis sufren este padecimiento, el dolor generalmente se inicia uno o dos días previos a la menstruación y se mantiene durante toda ésta, es típico que el dolor sea en bajo vientre de manera bilateral, así como la sensación de presión a nivel rectal³⁶.

B) Dispareunia

Oscila entre un 25 a 40% de las mujeres con endometriosis motivado por la alteración e implantes en el septum recto – vaginal y con frecuencia asociado a útero en retroflexión adherido, ovarios adheridos y nódulos de endometriosis en los ligamentos útero – sacros y sobre el fondo de saco posterior, el dolor puede ser más intenso hacia días previos a la menstruación y asociado con determinadas posturas del coito.

C) Dolor pélvico crónico

El dolor se presenta durante un período no inferior a seis meses pudiendo cursar con intervalos de tiempo libres de dolor.

Dolor en áreas de implantación poco frecuentes

La implantación en áreas, poco frecuentes puede dejar como secuela dolores que han sido descritos en el sistema gastrointestinal, urinario y pulmonar.

Mecanismos del dolor pélvico en la endometriosis

La fisiopatología del dolor en la Endometriosis no está totalmente aclarada. Distintos tipos de endometriosis pueden causar dolor por diferentes vías.

Lesiones jóvenes y atípicas producen más prostaglandinas y, lesiones clásicas viejas producen dolor por presión mecánica o estimulación directa de las fibras nerviosas mediante la formación de cicatrices e infiltrados fibróticos.

Así los mecanismos postulados han sido³⁷:

1. Implantación en el peritoneo causando una reacción inflamatoria con la consiguiente producción de macrófagos, produciendo enzimas lisosomales que inducen a una lesión tisular y por lo tanto dolor, y la producción de prostaglandinas que son mediadores de éste. El peritoneo por sí solo, el ovario o los restos de una menstruación retrógrada contribuyen a formar un pool de prostaglandinas.

2. Prostaciclina (PGI₂) y prostaglandinas (PGE₂) estimulan los receptores del dolor mediante estímulos químicos y mecánicos . Otras prostaglandinas que pueden tener una acción sobre el dolor son Prostaglandinas F₂ alfa , tromboxano A₂ y B₂ y 6 ketoprostaglandina F₁ alfa . Así , en mujeres con endometriosis , aquellas que presentaban dolor mostraban niveles mayores de PFG₂ alfa y B₂ , 6 – Ketoprostaglandina , Tx A₂ y prostaciclina . Por estos datos no son unánimes por el total de autores que han estudiado el tema, y son interesantes los trabajos de Dawood que salvo la 6 ketoprostaglandina no encontraron ninguna diferencia en el resto de prostaglandinas , comparando mujeres con dolor crónico por una enfermedad pélvica inflamatoria o de otro origen . Otros autores , como Rapkin , no encontraron relación entre los síntomas y la concentración de PGE₂ , PGI₂ y leucotrieno B₄ . Además de este postulado tan conflictivo no está claro tampoco que esta vía de dolor sea resultado de la actividad de las lesiones o que lo sea del grado de respuesta inflamatoria .
3. La infiltración profunda de la endometriosis ha demostrado una buena correlación con el dolor , causando daño tisular y nervioso con la activación de ésta . No es sencillo identificar la profundidad del implante y es necesario una apertura quirúrgica para determinar exactamente el alcance de éste . Los más profundos parecen más activos y relacionados con el dolor .
4. La rotura de un endometrioma puede causar un dolor agudo como consecuencia de una peritonitis química . Una rotura pequeña que suponga una salida lenta de líquido endometriósico puede ser responsable de un gran episodio de dolor crónico y que se prolonga hasta que la cápsula se cierra o cubre con endometriosis de la superficie del ovario .
5. Es muy común que adherencias , cicatrices , retracciones y fibrosis acompañen a los procesos endometriósicos y con gran relación con el dolor . Estos factores crean una alteración anatómica de los tejidos , los órganos y las delimitaciones de éstos , exacerban el dolor ante esfuerzos físicos como deporte o determinadas posiciones estáticas , así como situaciones como la ovulación fruto de la tensión que produce en los tejidos . Estas neoformaciones pueden causar una lesión directa en las fibras nerviosas por la creación de cicatrices o desvitalización isquémica de áreas internas de órganos pélvicos al existir una falta de aporte sanguíneo .

Los endometriomas contenidos en cápsulas fibróticas son causa de dolor . El aumento de presión interna , que ocurre durante la menstruación como consecuencia de una extravasación y exudado de sangre procedente de las glándulas endometriales , pueden estimular las terminaciones nerviosas de la cápsula fibrótica , que se traduce en la dismenorrea .

6. La fijación del intestino debido a múltiples adherencias y procesos retráctiles producen dolor y distensión en el momento de la defecación, también pueden causar dispareunia.
7. La fijación del útero en retroversión y el bloqueo del saco de Douglas con los ovarios adheridos y la fibrosis de los ligamentos uterosacros son causa de dispareunia.
8. La fijación del intestino también puede ocasionar dolores cólicos y distensión que puede explicar los episodios de colon irritable en asociación con Endometriosis.
9. La afectación perineural por la Endometriosis también puede ser causa de dolor, creando una reacción inflamatoria perineural especialmente se ha relacionado un síndrome doloroso con la afectación de los ligamentos uterosacros

Han sido descritos episodios dolorosos por el compromiso directo de las fibras nerviosas del nervio obturador a nivel de la fosa obturatriz o del nervio femoral cuando afecta el canal inguinal.

Correlación entre la severidad de la endometriosis y la severidad del dolor ³⁸

Existe menor relación entre la severidad de la endometriosis y la severidad del dolor de lo que en un principio deberíamos de imaginarnos, ya que depende no solamente de la evolución sino de las áreas de implantación, es decir de los sistemas que afecta correspondiendo a diferentes tipos de inervaciones sensitivas de la pelvis.

Existen también poca relación por que habitualmente la endometriosis se clasifica relacionando su severidad con la esterilidad y no con el dolor. Así múltiples estudios han intentado relacionar la severidad y dolor basados en estas clasificaciones y no han podido encontrar relación.

En un estudio relatado por Fedele, comparando el grado de endometriosis y la severidad de síntomas tales como: dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia en 124 mujeres infértiles con endometriosis y 67 infértiles con pelvis normales, han encontrado:

- a) La dismenorrea fue similar en ambos grupos
- b) La dispareunia fue más frecuente en las pacientes con endometriosis
- c) El dolor pélvico crónico estuvo presente en aquellas pacientes con endometriosis III y IV de la AFS, al comparar con estadios más leves y el grupo control.

En segundo lugar, la profundidad de la infiltración del implante sí tiene una relación con la severidad del dolor, pero este aspecto no está contemplado específicamente en la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad.

En tercer lugar, la Endometriosis mínima no pigmentada , como lo son las lesiones blancas de aspecto opaliforme o lesiones rojas en disposición de llamas o lesiones glandulares, son denominadas erróneamente como lesiones atípicas. Estas lesiones tienen una mayor capacidad de producción de prostaglandinas que las lesiones pigmentadas clásicas , y como se ha mencionado las prostaglandinas tienen una estrecha relación con el dolor .

Estas lesiones son más frecuentes en mujeres jóvenes y más activas que las lesiones pigmentadas, postulándose la teoría de que hay cambio de color de las lesiones conforme avanza la edad.

Por lo que en pocas palabras , los estadios iniciales cuando son lesiones poco llamativas , no organizadas, son capaces de producir grandes cantidades de prostaglandinas y por lo tanto dolor. El tipo de dolor cambia según evoluciona la enfermedad, con un dolor constante que se exacerba con la menstruación al inicio de la enfermedad , a un dolor consecuencia de adherencias , cicatrices , retracción e infiltración de tejidos.

Métodos para medir el dolor

Es difícil medir el dolor debido a lo subjetivo e individual de cada mujer. Aunque se han desarrollado diferentes métodos de evaluar el dolor desde los más simples como son las descripciones verbales, hasta complejos cuestionarios para evaluar el dolor intentando describir el tipo o la naturaleza sensorial del dolor y su influencia en las emociones del sujeto. Sobre este cuestionario, que lleva realizarlo entre cinco y diez dolor orgánico o funcional . La verdad es que resulta difícil y poco práctico , siendo lo más útil utilizar el umbral de dolor de cada mujer y ver su exacerbación o regresión con la evolución de la enfermedad o en el tratamiento.

Influencia Psíquica en el dolor endometriósico

El dolor consiste en sensaciones físicas y emocionales asociadas a un daño tisular actual o potencial. Es muy extraño o mejor dicho nunca se da que el origen del dolor sea puramente físico o puramente psíquico .

Es bien conocido que situaciones emocionales influyen en la percepción del dolor; así situaciones de tristeza o depresión tienden a exacerbar el dolor. Por el contrario, el dolor crónico puede ser causante de estados de ansiedad y depresión en sujetos que previamente no tenían este perfil psicológico .

HEMORRAGIAS UTERINAS DISFUNCIONALES

Otro síntoma frecuente es el sangrado uterino anormal. Estas alteraciones se pueden presentar como un pequeño sangrado premenstrual, aunque no obstante han sido descritos todos los tipos de patrones menstruales, incluyendo la hipermenorrea.

El origen de estas anomalías parece residir en las disfunciones ovulatorias que se asocian a la Endometriosis.

ESTERILIDAD

La endometriosis es frecuentemente asociada con esterilidad, diagnosticándose entre el 30% y el 60% de las parejas estériles de origen desconocido que se someten a una laparoscopia. Según otros autores, la incidencia de endometriosis en mujeres infértiles que se someten a una laparoscopia es del 14%.

Si la endometriosis va acompañada de adherencias o de alteraciones anatómicas de los órganos pélvicos, puede explicar la dificultad de conseguir gestación, ahora bien, si tan sólo existe un estadio mínimo o medio, no está claro que sea responsable de la infertilidad.

Son muchas las hipótesis que relacionan la endometriosis con la esterilidad ³⁹

- Desórdenes ovulatorios
- Alteración del líquido peritoneal
- Efectos adversos de las prostaglandinas y sustancias tóxicas producidas por los implantes endometriósicos.
- Alteraciones del sistema inmune
- Aumento de los abortos espontáneos
-

Disfunciones Ovulatorias

Son muchos los estudios que han intentado demostrar la responsabilidad de la endometriosis en funciones ováricas, abarcando un amplio espectro desde la foliculogénesis a los defectos de la fase lútea pasando por la anovulación. Pero estas alteraciones se presentan también en mujeres sin endometriosis, por lo que su valoración resulta difícil.

- Alteraciones de la foliculogénesis, demostrada con monitorización ecográfica, pero esto no ha sido corroborada por otros autores.
- En cuanto a la relación entre el estadio evolutivo de la endometriosis y la esterilidad, si parece existir una clara relación. Hay una mayoría de estudios que no atribuyen a la endometriosis mínima o media una autoría de la esterilidad, ya que se consiguen las mismas tasas de gestación en estas mujeres tratadas médica o quirúrgicamente que con aquéllas en las que tan sólo se adopta una actitud expectante.
- Aunque este parámetro no deja de ser discutido también, al ser hallados datos de fertilidad ligeramente disminuida por ciclo, otro aspecto relacionado ha sido el síndrome de folículo no roto "LUFS".
- LUF y endometriosis: se han realizado múltiples comparaciones en donde se compara LUF en pacientes con endometriosis, observaron mediante laparoscopia en el período periovulatorio la presencia de estigmas ovulatorios en tan sólo el 21% de un grupo de mujeres con endometriosis, comparado con el 94% en un grupo control.

- Pacientes con Endometriosis también han mostrado una reducción del período entre el pico de LH con respecto a la próxima menstruación así como la ausencia del aumento de las concentraciones de progesterona al día siguiente del pico de LH.
- Marik y cols, encontraron un aumento en la persistencia de LUF en pacientes que habían demostrado la presencia de implantes endometriales en peritoneo. También han sido observados bajos niveles de progesterona en líquido peritoneal asociados a LUF. Estos resultados sugieren que el síndrome de LUF posiblemente es más frecuente con la existencia y severidad de la endometriosis.
- Estas observaciones fueron posteriormente confirmadas con la presencia de LUF en un estudio prospectivo en monos, en los que previamente se les había provocado quirúrgicamente una Endometriosis.
- Aunque muchos investigadores han sugerido que la Endometriosis es la causa de LUF, Koninich lanzo una hipótesis que LUF puede ser responsable de la Endometriosis debido a los bajos niveles de progesterona en la cavidad peritoneal, permitiendo el implante de células endometriales.
- Hiperprolactinemia y fase lútea inadecuada: Otra asociación todavía no muy explorada es la existencia de un defecto en la fase lútea, hiperprolactinemia, y endometriosis en mujeres estériles ⁴⁰.
- Niveles elevados de PLR fueron detectados en mujeres con endometriosis, con un grupo control, tras la estimulación con TRH, sin embargo, no fueron estudiadas en estas pacientes las fases lúteas.
- Por otro lado, en mujeres estériles no se ha visto diferencia en la incidencia de defectos en la fase lútea entre mujeres con o sin Endometriosis, Schmidt decidió estudiar el factor adicional de la hiperprolactinemia, encontrando tan sólo en el 10.8% niveles elevados de PRL de cualquier modo, la asociación de esta tríada queda todavía por determinar.
- Una alta incidencia de abortos espontáneos ha sido observada en mujeres con Endometriosis, Groll sin embargo, la mayoría de estos estudios carecían de un grupo control. Además, el tratamiento de la endometriosis no se correlacionaba con un descenso en los abortos.
- Posiblemente estas altas cifras en abortos se deban más a las características de la mujer con infertilidad que a la propia endometriosis, descartándose la endometriosis como causa de pérdida gestacional ⁴¹.

7. OTROS SINTOMAS POCO FRECUENTES DEPENDIENTES DE LA LOCALIZACION DE LOS IMPLANTES

Localizaciones atípicas de la endometriosis pueden dar lugar a determinados síntomas , como son:

- ❑ Dolor torácico - pleural, derrames pleurales, neumotórax o hemoptisis cíclicas debido a implantes pulmonares
- ❑ Cefaleas , debido a lesiones cerebrales Ciática a causa de nódulos endometriósicos retroperitoneales

Manifestaciones cutáneas

Pueden presentarse implantes cutáneos en peritoneo, vagina o región inguinal, en el área umbilical o en cicatrices quirúrgicas. Debe sospecharse que se trata de endometriosis por que además del aspecto , va acompañado de dolor cíclico en el lugar de las cicatrices. En el caso de localización en el conducto inguinal puede confundirse con una hernia.

Rectorragias

En aproximadamente el 20% de las pacientes que muestran afección del intestino se presenta sangrado rectal.

Ascitis masiva

Es un síntoma de extraña apreciación . Mayoritariamente en mujeres jóvenes , nulíparas y de raza negra , desapareciendo tras el tratamiento de la endometriosis.

Abdomen Agudo

Antes de la incorporación de la ecografía vaginal y de la laparoscopia como métodos diagnósticos , entre en 4% y el 8% de las intervenciones quirúrgicas por endometriosis eran realizadas con carácter de urgencia , como consecuencia de una hemorragia secundaria a la ruptura de un endometrioma.

Endometriosis durante la gestación

Durante la gestación también han sido diagnosticados endometriomas o más comúnmente aquellas mujeres que ya han sido diagnosticadas y son sometidas a técnicas de reproducción asistida con éxito . Aunque los endometriomas pueden reducirse de tamaño durante la gestación , para hacerse nuevamente patentes tras está , también se ha descrito casos donde se ha producido un engrandecimiento o ruptura durante el embarazo ⁴²

8. CLASIFICACION ANATOMOCLINICA

Se han descrito diversas clasificaciones clínicas de la endometriosis; sin embargo, la mayoría de ellas son incompletas, poco prácticas y difíciles de comprender por lo que no han tenido una aceptación universal.

Todo ello ha dificultado el análisis y la interpretación de los resultados terapéuticos en los estudios clínicos retrospectivos.

Ante esta situación un grupo de expertos de la Asociación .

Clasificación de la endometriosis de la American Fertility Society 1985

Nombre de la Paciente _____ Fecha _____
 Etapa I (mínima) - 1 – 5
 Etapa II (leve) - 6 – 15 Laparoscopia _____ Laparotomia _____ Fotografía _____
 Etapa III (moderada) - 16 -40 Tratamiento recomendado _____
 Etapa IV (grave) - > 40
 Total _____ Pronóstico _____

Estadio I (mínima)

Peritoneo : endometriosis superficial (1 – 3 cms)	2 puntos
Ovario derecho: Endometriosis superficial (< 1cm)	1 punto
Adherencias laxas	1 punto
Puntaje total:	4 puntos

Estadio II (leve)

Peritoneo: endometriosis profunda (> 3 cms)	6 puntos
Ovario derecho: Endometriosis superficial (< 1cm).....	1 punto
Adherencias laxas (< 1/3).....	1 punto
Ovario izquierdo: Endometriosis superficial (< 1cm).....	1 punto
Puntaje total	9 puntos

Estadio III (moderada)	
Peritoneo: Endometriosis profunda (>3cm)	6 puntos
Fondo de saco: Obliteración parcial	4 puntos
Ovario Izquierdo : Endometriosis profunda (1 – 3cm)	16 puntos
Puntaje total	26 puntos
Estadio III (Moderada)	
Peritoneo : Endometriosis superficial (> 3 cm)	4 puntos
Trompa derecha : Adherencias laxas (< 1/3)	1 punto
Ovario Derecho : Adherencias laxas (< 1/3)	1 punto
Trompa izquierda : Adherencias densas(< 1/3)	* 16 puntos
Ovario Izquierdo : Endometriosis profunda (<1cm)	4 puntos
Adherencias densas (<1/3)	4 puntos
Puntaje total	30 puntos
(* Puntaje cambia a 16)	

Estadio IV (severa o grave)	
Peritoneo : Endometriosis superficial (>3cms)	4 puntos
Ovario Izquierdo: Endometriosis profunda (1 -3 cm)	** 32 puntos
Adherencias densas (< 1/3)	** 8 puntos
Trompa izquierda : Adherencias densas (< 1/3)	** 8 puntos
(Se duplica el puntaje) Puntaje total	52 puntos
Estadio IV (severa o grave)	
Peritoneo : Endometriosis profunda (> 3cm)	6 puntos
Fondo de saco : Obliteración completa	40 puntos
Ovario derecho : Endometriosis profunda (1 a 3cm)	16 puntos
Adherencias densas (< 1/3)	4 puntos
Trompa Izquierda : Adherencias densas (2/3)	16 puntos
Ovario izquierdo: Endometriosis profunda (1 a 3 cm)	16 puntos
Adherencias densas (> 2/3)	16 puntos
Puntaje Total	114 puntos

CLASIFICACION DE LOS ENDOMETRIOMAS

Tipo I .	Endometrioma primario o verdadero
Tipo II.	Endometrioma secundario a quistes foliculares o lúteos
Tipo IIa.	Endometrioma grande, encapsulado , cuya cápsula es fácilmente separable
Tipo IIb.	Endometrioma con apariencia de quiste funcional, pero que muestra Superficie endometriósica
Tipo IIc.	Igual al anterior , con extensos implantes superficiales

9. TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR VINCULADO CON LA ENDOMETRIOSIS

El dolor vinculado con la endometriosis es de los trastornos más problemáticos en la práctica ginecológica. Puede encontrarse hasta en 60% de las mujeres con dismenorrea y 40 a 50% de aquellas con malestar pélvico o dispareunia.

A pesar de su alta prevalencia , el diagnóstico suele retrasarse por la necesidad de confirmación quirúrgica y cuando se inicia el tratamiento éste sólo suele lograr un éxito parcial. Con frecuencia se intentan varios esquemas terapéuticos con tolerancia y rechazo en grados diversos .

Ese ciclo puede causar frustración creciente a la paciente y al médico / paciente. Esto no necesariamente debe ser el caso . En años recientes se han tenido nuevos discernimientos del tratamiento médico para el dolor vinculado con la endometriosis que permitirán a las mujeres afectadas obtener un alivio adecuado . Incumbe a los médicos que proveen servicio ginecológico a mujeres en edad reproductiva conocer ampliamente esos tratamientos y particularidades de la administración de medicamentos y la terapéutica combinada.

Los parámetros objetivos de respuesta al tratamiento incluyen la laparoscopia de segunda observación para valorar cambios en las lesiones endometrióticas. Lo clásico es hallar una disminución de la etapa de la endometriosis. Aunque a menudo utilizado en estudios científicos , ese método casi nunca es apropiado en la práctica clínica y también puede ser confuso . está bien establecido que no hay correlación entre la sintomatología dolorosa y el número de lesiones endometrióticas ³⁸ .

Puede haber diferencias en el tamaño y número de lesiones con base en la variación del observador y el momento con respecto al ciclo menstrual. Algunos tratamientos antiinflamatorios no esteroides puede dar beneficio sustancial a la paciente sin que ocurra disminución del tamaño o número de las lesiones . Aunque la intervención quirúrgica tiene participación necesaria en el diagnóstico de la endometriosis , no constituye un método práctico para vigilar el éxito del tratamiento.

Por último, el punto de vista de la paciente es más importante, pudiese medirse en múltiples formas y ser amplio. En estudios clínicos suelen usarse calificaciones visuales análogas del dolor. De importancia equivalente son las mejoras en la calidad de vida relacionadas con la salud.⁴³ El principal problema con casi todos los tratamientos médicos de la endometriosis es la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios.

El dedicarse tan sólo a la disminución en el dolor pudiese ser erróneo si los efectos secundarios del tratamiento son más intolerables que la enfermedad. Un tratamiento que alivia el dolor pero simultáneamente causa cefalea grave, cambios de talante o bochornos, tal vez no se perciba como adecuado desde la perspectiva de la paciente. Es importante tener en mente el bienestar de esta última como todo cuando se valoran estudios clínicos y se determinan opciones terapéuticas individuales.

La valoración cuidadosa de la paciente es de importancia capital para disminuir al mínimo la posibilidad de un diagnóstico erróneo y llevar al máximo la de éxito terapéutico. Deberá darse atención al inicio, la localización y la distribución temporal del dolor.

Todavía de mayor importancia, es la crucial documentación precisa de tratamientos quirúrgicos y médicos previos en la planeación de la terapéutica futura. Si no se establece bien el diagnóstico de endometriosis, deberá considerarse una valoración laparoscopia. Aunque el tratamiento de supresión hormonal es eficaz en la endometriosis, por lo general no tiene efecto de las adherencias peritoneales, los quistes anexiales, la cistitis intersticial, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras causas de dolor pélvico.

Una vez se confirma el diagnóstico el diagnóstico de dolor relacionado con la endometriosis, se cuenta con un amplio armamento de tratamientos médicos. La opción a elegir depende sobre todo los efectos secundarios y el costo. Deberá hacerse un esfuerzo considerable por prever posibles efectos secundarios y, siempre que sea posible, mitigarlos.

Dicho esfuerzo pudiese implicar optar por el uso de dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU) en lugar de progestágeno por vía oral, intramuscular o el inicio de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) con tratamiento coadyuvante en contra posición al primero solo.

Los tratamientos hormonales usados actualmente para la endometriosis son equipolentes en términos de disminuir las calificaciones del dolor e inducir regresión de las lesiones^{44,45}. En general, su capacidad para aliviar el dolor tiene relación directa con la de inducir amenorrea.

Los progestágenos constituyen las opciones menos caras y los agonistas de GnRH. Con tratamiento coadyuvante inmediato ofrecen el perfil más benigno de efectos secundarios.

10. TRATAMIENTO DEL DOLOR VINCULADO CON LA ENDOMETRIOSIS

Tratamiento médico.- Danazol , 600 – 800mg cada 6 horas,
Acetato de medroxiprogesterona 50 – 100mg por vía oral al día
Depo Provera , 150mg intramusculares cada tres meses
Agonistas de GnRH: Leuprolida de depósito , 3.75mg al mes u 11.25 cada tres meses por vía SC
Nafarelina , 200mcg intranasal dos veces al día
Agonistas de Gn RH con tratamiento adyuvante
Gestrinona , 2.5mg por vía oral cada 12 horas

Efectos secundarios del DANAZOL

Androgénicos ^{46,47}

- -Bochornos
- -Acné, piel grasosa (30 – 60%)
- -Aumento de peso , retención de líquidos (30 – 50%)
- -Calambres musculares (30%)
- -Cambios adversos de lípidos Disminución de HDL , aumento de LDL
- -Disminución del volumen mamario (25%)
- -Hirsutismo (15%)
- -Disminución irreversible del tono de la voz (8%)
- -Hemorragia por privación (40%)
- -Cambios de talante (20%)
- -Daño Hepático

PROGESTAGENOS

Los progestágenos constituyen una alternativa eficaz del danazol en el tratamiento del dolor vinculado con la endometriosis .

El mecanismo mejor descrito es el acetato de medroxiprogesterona oral (Provera) a dosis de 50 a 100mg/ día . Casi 80 a 90% de las mujeres que usan dosis altas de progestágenos han señalado mejoría sintomática .

Con los progestágenos han señalado a dosis altas , el tejido endometrial eutópico y el ectópico sufren cambios atróficos y una reacción pseudodecidual.

Los progestágenos ofrecen ahorro significativo de costos con relación al Danazol; en los estudios prospectivos aleatorios con grupo testigo y placebo, la eficacia del acetato de medroxiprogesterona a dosis de 100 mg/ día fue equivalente a la del danazol a 600mg/día , con menos efectos secundarios.

Una vía alternativa de administración de progestágenos es, desde luego, la inyección intramuscular de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DepoProvera), un fármaco barato y que en un estudio prospectivo aleatorio mostró ser tan eficaz como el danazol a dosis baja combinado con un anticonceptivo oral.

En 6 a 12 meses casi todas las mujeres que utilizan DepoProvera presentan amenorrea. Una desventaja de este preparado es un retraso de seis a nueve meses antes del reinicio de los ciclos ovulatorios cuando se suspende la administración.

El uso de progestágenos sistémicos a dosis alta puede ser limitado por los efectos secundarios. El más frecuente es la hemorragia por privación y también se señalan a menudo retención de líquidos, aumento de peso, hipersensibilidad mamaria y cambios de talante.

Efectos secundarios de los progestágenos ⁴⁸

- -Hemorragia por privación (40 – 80%)
- -Aumento de peso, retención de líquidos (40 – 50%)
- -Acné (20%)
- -Hipersensibilidad mamaria (10%)
- -Cefalea (10%)
- -Cambios de talante (10%)
- -Calambres musculares
- -Cambios adversos de lípidos (aumento de LDL, disminución HDL)

Se dispone desde hace muchos años, en Europa, de un DIU que libera levonorgestrel y recientemente fue aprobado en Estados Unidos (Mirena). Libera casi 20mg de levonorgestrel diario y es eficaz durante al menos siete años. A diferencia de los DIU de cobre, el de levonorgestrel produce hipomenorrea o amenorrea.⁴⁹ Recientemente se investigó en dos pequeños estudios su efecto en mujeres con dolor vinculado con endometriosis.

En ambos se encontró satisfacción excelente de las pacientes (85 – 95%) disminución significativa de las calificaciones de dolor. Puesto que los progestágenos se concentran localmente dentro de la pelvis, se puede llevar al máximo su eficacia terapéutica en tanto se disminuyen al mínimo los efectos secundarios. El DIU de levonorgestrel puede ser particularmente apropiado en mujeres con endometriosis del tabique rectovaginal ⁵⁰

11. AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

Los agonistas de GnRH de depósito se usan ampliamente en el tratamiento del dolor vinculado con la endometriosis. después de una descarga inicial de gonadotropinas, inducen regulación descendente de la hipófisis y un estado hipoestrógeno.

A semejanza del danazol los progestágenos a dosis alta, también puede inducir amenorrea. No hay ventaja terapéutica de un agonista de GnRH con respecto a otro.

La selección de uno de ellos depende sobre todo de la vía de administración preferida, para el acetato de leuprolida de depósito (Lupron) es intramuscular y para el acetato de goserelina (Zoladex) es subcutánea, en tanto que la nafarelina (Synarel) se administra mediante nebulización nasal.

En dos estudios prospectivos aleatorios doble ciego con grupo testigo y placebo se valoró el uso de agonistas de GnRH para tratar el dolor vinculado con la endometriosis⁵¹.

En ambos estudios se comunicó mejoría altamente significativa del dolor con agonistas en comparación con placebo. En uno de ellos, 77% de las mujeres con placebo se retiró tempranamente por empeoramiento del dolor, en tanto 94% de quienes usaron con éxito el agonista de GnRH concluyó seis meses de tratamiento.

En numerosos estudios aleatorios se han comparado los agonistas de GnRH con el danazol, en todo caso la eficacia clínica del danazol y el agonista de GnRH fue equivalente.

El momento de administración de la primera dosis del agonista de GnRH es motivo de alguna controversia, en un estudio aleatorio doble ciego con grupo testigo y placebo de un mes, Millar mostró un incremento significativo en el dolor vinculado con la endometriosis dos y cuatro semanas después de iniciar la administración de un agonista de GnRH⁵².

En ese estudio se proporcionó leuprolida de depósito, 3.75mg, en la fase folicular temprana. Investigadores previos mostraron que el efecto ovárico de los agonistas GnRH es máximo en esa etapa del ciclo y que se logra con más rapidez la supresión hipofisaria cuando se inician los agonistas GnRH en la fase luteínica media.

Por esos motivos puede ser aconsejable iniciar los agonistas de GnRH en la fase luteínica media, mas que en la folicular temprana. También debería señalarse que ninguno de los estudios con grupo testigo y placebo de agonistas de GnRH antes mencionados, mostró un aumento del primer mes de uso de agonistas de GnRH.

Están bien documentados los efectos secundarios de los agonistas de GnRH, de los que casi la mitad se relaciona con la inducción rápida de un estado hipoestrógeno similar a la menopausia quirúrgica. Casi todas las pacientes (80 a 90%) experimentan bochornos y otros síntomas frecuentes relacionados con la menopausia⁵³.

Los agonistas de GnRH también tienen efectos secundarios en la densidad ósea y los perfiles de lípidos.

La pérdida promedio de densidad ósea después de un esquema de seis meses de un agonista de GnRH es de 4 a 6%. Si bien la mayor parte de las pacientes recupera lentamente cualquier pérdida la mayor parte de las pacientes recupera lentamente cualquier pérdida en la densidad ósea cuando los estrógenos retornan a cifras premenopáusicas, en general se limita al uso de un agonista de GnRH en tratamiento coadyuvante a un máximo de seis meses.

12. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LOS AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS⁵⁴

Los efectos hipoestrógenicos de los agonistas de GnRH han originado interés por el llamado "Tratamiento coadyuvante", que depende de la jerarquía de las respuestas de órgano terminal a los estrógenos, la hipótesis del umbral estrógeno.

El concepto es que un umbral de la cifra de estrógenos para la aparición de bochornos y pérdida ósea puede ser menor que el correspondiente para la estimulación del crecimiento de implantes de endometriosis. Se debería ser capaz de administrar una cantidad suficiente de estrógenos coadyuvantes para aliviar los efectos hipoestrógenicos secundarios sin afectar la eficacia del agonista GnRH.

El tratamiento coadyuvante se basa en la suposición de que el umbral estrógeno en la endometriosis es bastante constante para diferentes grupos de mujeres, y que el del crecimiento de la endometriosis es más alto que el de bochornos y pérdida ósea. En esquemas con estradiol coadyuvante, las cifras séricas por lo general aumentan hasta 30 a 50 pg/ml, en tanto las agonistas de GnRH sin tratamiento coadyuvante suelen ser menores de 30pg/ml.

Se han investigado numerosos esquemas de tratamiento coadyuvante. Los simples incluyen acetato de Neoretindrona, 5mg /día con o sin 0.625mg de estrógenos equinos (Premarin), se ha demostrado que esos esquemas conservan la densidad ósea durante hasta un año de uso continuo de GnRH.

Se han descrito otros esquemas que incluyen el uso de Bifosfonatos y suelen ser más complicados, y no necesariamente alivian los síntomas vasomotores.

No Hay motivo para reservar el tratamiento adyuvante, sólo a mujeres que pudiesen usar un agonista de GnRH durante más de seis meses.

Numerosos estudios con placebo y grupo testigo han mostrado eficacia clínica equivalente entre agonistas de GnRH solos y los combinados con tratamiento coadyuvante no modificó el alivio del dolor pero sí aminoró de manera significativa los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad ósea.

Varias desventajas son aplicables a los esquemas de tipo coadyuvante. Si la dosis de estrógeno es muy alta puede afectarse su eficacia clínica. En el gran estudio multicéntrico de tratamiento coadyuvante con Lupron, un número significativo de las mujeres distribuidas en forma aleatoria para recibir 1.22mg de Premarin diarios se retiró por dolor recurrente.

Una segunda desventaja es que la dosis de progestágeno es tan alta por ejemplo 10mg de acetato de Noretindrona/ día que puede ocurrir cambios adversos en lípidos, disminución de HDL, aumento de LDL. En tercer lugar, cualquier mujer que recibe tratamiento coadyuvante para prevenir la osteoporosis inducida por agonistas GnRH también debería recibir calcio complementario. Finalmente, cuando se usa tratamiento a largo plazo con agonistas GnRH, el médico tratante debería considerar la valoración periódica de la densidad mineral ósea y el perfil de lípidos.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AGONISTAS GnRH

- Bochornos (80 – 90%)
- Trastornos del sueño (60 – 90%)
- Resequedad vaginal (30%)
- Dolor articular (30%)
- Hemorragia por privación (20 – 30%)
- Cefalea (20 – 30%)
- Cambios en el talante (10%)
- Pérdida ósea (disminución en la densidad ósea de 5 – 6%)
- Cambios adversos de lípidos (aumento de LDL y disminución en HDL)

13. ESQUEMAS ADYUVANTES QUE HAN MOSTRADO CONSERVAR LA DENSIDAD ÓSEA DURANTE UN AÑO

- -Acetato de Noretindrona , 5 – 10mg por vía oral diarios
- -Premarin , 0.625 a 1.25 mg + acetato de Noretindrona, 5mg, por vía oral diarios
- -Etindronato cíclico 400mg + Os Cal 500mg+ acetato de Noretindrona, 2.5mg, por vía oral diarios

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Cada vez obtienen mayor aceptación estos antagonistas en los esquemas de hiperestimulación ovárica controlada utilizados en el tratamiento de la esterilidad.

A diferencia de los efectos secundarios de los agonistas de Gn RH no hay descarga inicial de hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Los antagonistas de GnRH bloquean los receptores hipofisarios de la hormona, lo que produce una declinación inmediata, dependiente de la dosis, en la secreción de gonadotropinas (hormonas foliculoestimulante y luteinizante). Puesto que el resultado final es el mismo que con los agonistas de GnRH (disminución en la producción de estrógenos), hay muchos motivos para esperar su posible uso en el tratamiento de la endometriosis. Aunque en la actualidad no se ha publicado estudios en seres humanos, ya se mostró la eficacia de los antagonistas de Gn RH para la Endometriosis en modelos animales. Las fórmulas actuales son menos que ideales para su uso a largo plazo. Son caras y requieren inyecciones subcutáneas frecuentes. Si se van a utilizar en mujeres con dolor vinculado con la endometriosis, se necesitan los preparados de acción más prolongada, más sostenibles de depósito.

Los médicos que pudiesen verse tentados a combinar los agonistas con antagonistas, deberían estar al tanto de que el inicio de uso de un agente antagonista de GnRH no suprime la descarga gonadotropínica cuando se utiliza un agonista.

ANTI-PROGESTAGENOS ⁵⁵

El primer anti progestágeno disponible en la clínica fue el RU – 486 (Mifepristona). Medicamento que generó controversia, considerable por su capacidad para inducir pérdidas gestacionales. Debido a que inhibe la ovulación y altera la integridad endometrial, tiene posibles aplicaciones en mujeres con Endometriosis. En estudios pareados, abiertos, pequeños, se demostró que la dosis de Mifepristona de 50 a 100mg/día inducen amenorrea (sin hipoestrógenismo) y aminoran la calificación del dolor.

Su administración prolongada produce un endometrio mixto, proliferativo y secretor, relacionado con la dilatación quística, aumento de la densidad del estroma y hallazgos de imágenes mitóticas frecuentes sin atípicidad citológica. La Mifepristona también puede alterar la concentración de glucocorticoides.

En general es bien tolerada, no obstante, y no produce pérdida de la densidad ósea, pero hasta la fecha no se ha utilizado a la Mifepristona como tratamiento para el dolor vinculado con la endometriosis.

GESTRINONA ⁵⁶

Tiene muchas similitudes con el danazol, Aunque usada en Europa. La gestrinona es un derivado del núcleo esteroideo de la 19- nortestosterona y tiene efectos contra estrógenos y progesterona en el endometrio. Como el danazol, produce atrofia endometrial o amenorrea.

Varios estudios grandes, prospectivos, aleatorios, han mostrado eficacia equivalente de la gestrinona (2.5mg dos veces por semana) en comparación con el danazol o un agonista GnRH.

Los efectos secundarios de la gestrinona son también similares a los del danazol (acné, hirsutismo y los agonistas GnRH, bochornos), la gestrinona disminuye significativamente la progesterona sérica y la globulina unidora de hormonas sexuales, con impacto mínimo en las gonadotropinas y el estradiol.

La gestrinona no tiene impacto negativo en la densidad ósea, pero sí un efecto androgénico en los lípidos séricos. (disminución de HDL, y aumento de LDL).

14. DURACION DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO MEDICO

Casi todas (80 a 90%) las pacientes con dolor vinculado con endometriosis experimentan disminución del dolor, calificaciones más bajas en la clasificación por etapas de la enfermedad y decremento del tamaño y extensión de los implantes endometrióticos por el tratamiento médico.

Hay un concepto erróneo ampliamente sostenido de que los tratamientos médicos destruyen los implantes de endometriosis, no obstante. Así como el revestimiento endometrial uterino reinicia su funcionamiento después del cese del tratamiento médico, también lo pueden hacer las lesiones endometrióticas.⁵⁷

Bulleti y colaboradores, hicieron un estudio retrospectivo de comparación con el danazol con agonistas de GnRH, administrados en forma separada durante seis meses a dos grupos de 110 mujeres con endometriosis.

Se hizo laparoscopia dos veces: antes de iniciar tratamiento y a los seis meses. Las calificaciones por etapas de la endometriosis antes identificadas fueron compatibles con la resolución permanente de la enfermedad.

La duración del tiempo transcurrido hasta la recurrencia del dolor después de interrumpir el tratamiento médico varía con el tiempo de vigilancia de la evolución de las pacientes. Se han comunicado tasas de recurrencia de entre 30 y 70%.

El período promedio transcurrido hasta antes de las recurrencias en general es de 6 a 18 meses. En breve, el tratamiento médico es de supresión, no de exéresis.

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO MEDICO DESPUES DE INTERVENCION QUIRURGICA CONSERVADORA POR ENDOMETRIOSIS

Es controvertido si debería iniciarse sistemáticamente, el tratamiento médico después de la intervención quirúrgica conservadora por el dolor vinculado con la Endometriosis. A partir de las publicaciones des puntos son claros, no obstante. En primer lugar, la recurrencia del dolor después de la intervención quirúrgica conservadora por endometriosis es frecuente. El tiempo promedio transcurrido hasta la recurrencia del dolor después del tratamiento quirúrgico conservador de primera línea de la endometriosis es frecuente.

El tiempo promedio transcurrido hasta la recurrencia del dolor después del tratamiento quirúrgico conservador de primera línea de la Endometriosis es de casi un año, en segundo lugar, un esquema breve (tres meses) de tratamiento postoperatorio (danazol, agonistas de GnRH) no retrasa la recurrencia del dolor vinculado con la endometriosis.⁵⁸

Los esquemas más prolongados de tratamiento menor a seis meses han mostrado extender el alivio del dolor y disminuir la necesidad de la intervención quirúrgica futura en al menos tres estudios.

En otro estudio se trató por primera vez a las mujeres en el postoperatorio durante seis meses con un agonista GnRH y después se las atribuyó en forma aleatoria para recibir una dosis baja de danazol tuvo calificaciones de dolor significativamente menores después de 12 meses, sin ningún efecto secundario androgénico o metabólico significativo. Parece que mientras más prolongado sea el ciclo de tratamiento médico postoperatorio mayor es su posible beneficio, suponiendo que el medicamento sea bien tolerado.

Tratamientos Futuros

La investigación básica de la aparición de los implantes endometrióticos está empezando a aportar estrategias novedosas de tratamiento, dentro de esos perfeccionamientos, los más promisorios son los inhibidores de la aromatasas y reguladores de sistema inmunitario.

Inhibidores de la aromatasas

La aromatasas convierte esteroides C19 (testosterona y andostenediona) en estrógenos (estradiol y estrona). Aunque el endometrio normal no expresa la aromatasas, los implantes de endometriosis sí tienen esa capacidad y pueden generar el combustible que los sostiene y potencia. Los estrógenos también estimulan a las prostaglandinas E2, que a su vez estimulan la actividad de la aromatasas, se crea un asa de retroalimentación positiva local dentro de los implantes de endometriosis, que aumenta la concentración local de estrógenos, prostaglandinas E2 y aromatasas. Para complicar el asunto, otra anomalía en los implantes de endometriosis deficiencia de 17 betahidroxiesteroidodeshidrogenasa altera la inactivación del estradiol por su conversión a estrona.

Actualmente se realizan estudios clínicos para valorar si los inhibidores de aromatasas beneficiaran a las mujeres con endometriosis en la premenopausia. Los estudios en modelos animales han sido promisorios, con una casi completa resolución de los nódulos endometrióticos.

Se piensa que los inhibidores de la aromatasas pueden ser el tratamiento actual para las mujeres que cursan con endometriosis en la posmenopausia. Si la causa de la persistencia de las lesiones es la conversión de andrógenos suprarrenales en estrógenos, el uso de un inhibidor de la aromatasas es una respuesta lógica.

Reguladores del sistema inmunitario

Se sabe que la Endometriosis induce un ambiente inflamatorio caracterizado por alteraciones en el sistema inmunitario, secreción de citocinas y factores de crecimiento.⁵⁹

Una citocina en particular el factor alfa de necrosis tumoral. Principal productor de macrófagos activados, parece tener un papel medular en la regulación de la respuesta del sistema inmunitario, el recambio de células endometriales y la adhesión celular.

Los estudios de uso de la pentoxifilina (un tratamiento contra Factor de necrosis tumoral) en animales ha mostrado regresión de los implantes y una reversión de la infertilidad vinculada con la endometriosis inducida quirúrgicamente. Un pequeño estudio piloto de pentoxifilina en seres humanos con infertilidad vinculada con la endometriosis también mostró beneficios .

Se requieren más estudios para valorar por completo la seguridad y eficacia así como los efectos secundarios de los reguladores del sistema inmunitario en mujeres con endometriosis.

Abordaje sugerido del dolor vinculado con la endometriosis

1ª línea : anticonceptivos orales monofásicos a dosis baja en forma continua , con NSAID según se requiera.

2ª línea : progestágenos (iniciar con dosis oral, considerar el cambio a dispositivo intrauterino con levonorgestrel o progestágeno de depósito si tolera bien)

3ª línea: agonistas GnRH con tratamiento adyuvante inmediato

4ª línea intervención quirúrgica repetida , seguida por 1ª, 2ª o 3ª

se puede considerar el danazol a dosis baja (100 – 200mg diarios) si hay mala tolerancia de otros tratamientos.

15. TRATAMIENTO MEDICO PREOPERATORIO Y POSOPERATORIO DE LA ENDOMETRIOSIS

El tratamiento de la endometriosis recientemente sufrió modificaciones importantes con base en diversos avances quirúrgicos, médicos y medicina alternativa.

Después de la introducción de técnicas endoscópicas seguras y eficaces para disminuir el volumen o hacer exéresis quirúrgica conservadora o radical de la enfermedad, la laparoscopia exclusivamente diagnóstica casi ha desaparecido .

En la actualidad es práctica estándar eliminar o disminuir lesiones visibles en el mismo momento de su confirmación visual, porque los estudios aleatorios doble ciego con testigos mostraron la eficacia de la resección de la endometriosis para aumentar moderadamente la tasa de embarazos en mujeres infértiles y para disminuir el dolor pélvico en aquellas con síntomas .

Como resultado del abordaje quirúrgico creciente de la endometriosis , la combinación de tratamiento médico , ya sea en el preoperatorio o en el posoperatorio , con procedimientos laparoscópicos , representa un campo creciente de aplicación de fármacos.⁶⁰

Infortunadamente se dispone de poca información sobre los posibles beneficios de los tratamientos hormonales en combinación con intervención quirúrgica conservadora por endometriosis .

16. TRATAMIENTO MEDICO ANTES DE LA INTERVENCION QUIRURGICA

El muestreo inicial aportó 12 citas para mayor valoración . De ellas , los autores, excluyeron cinco por que no excluían los resultados de interés relacionados , sobre todo de aspectos quirúrgicos,⁶¹ una por que no disponía de datos de vigilancia de la evolución para las mujeres asignadas en el grupo de tratamiento médico preoperatorio.

Otra por que no indicaba cuántas de las 70 mujeres que habían sido intervenidas quirúrgicamente por endometriosis se trataron con un progestágeno antes de la cirugía y una más porque informó de un análisis preliminar .

Efecto en la fecundidad

Olive y Martin ⁶² analizaron datos de 129 pacientes con infertilidad y endometriosis que fueron sometidas a laparoscopia con láser de CO2 más tratamiento perioperatorio con danazol o no.

Las tasas de embarazo globales a los 36 meses fueron de 39, 46 y 50%, respectivamente, para las etapas I, II y III de la enfermedad por el sistema de la AFS . La tasa de fecundidad mensual en sujetos con enfermedad en etapa I (n= 59) fue de 1.58 en el grupo de danazol preoperatorio, 3.45 en el grupo de danazol posoperatorio y 3.50 en el grupo de sólo intervención quirúrgica laparoscópica .

Las cifras correspondientes para etapas II (n = 48) y III (n = 20) fueron 4.38, 2.50, 2.51 y 6.06, 1.49 y 5.79, respectivamente, sin diferencias significativas. La asignación del tratamiento no fue aleatoria , no obstante, y el tamaño de algunos sub grupos esa limitado. En el mismo año , Donez informó de 50 pacientes con endometriosis ovárica en etapas II y III de la AFS tratadas por laparoscopia diagnóstica seguida por un esquema de seis meses de linestrenol oral 5mg/día, y después microcirugía por laparotomía. Después del tratamiento con progestágenos , la calificación de AFS declinó en 36 casos, aumento levemente en dos y se mantuvo sin cambios en 12 .

La tasa de embarazos después de 18 meses de vigilancia de la evolución fue de 56% , con 60% en pacientes en etapa II y 47% en la de III.

Los autores aseguran que hay ventaja del tratamiento médico preoperatorio con linestrenol en comparación con los resultados publicados de sólo intervención quirúrgica o en combinación con tratamiento posoperatorio, pero la naturaleza no comparativa del estudio impidió sacar conclusiones.

Efecto en el dolor

Donez ⁶³ informaron que la combinación de tratamiento preoperatorio con progestágenos e intervención quirúrgica por laparotomía ante endometriosis moderada a grave en un grupo de 50 pacientes produjo alivio completo del dolor pélvico en 45% y mejoría en 42% de aquellas antes sintomáticas.

Las cifras correspondientes para dispareunia fueron de 16 y 58%, respectivamente. Se señalan sólo porcentajes, no cifras absolutas. Cuando napolitano y colaboradores, revisaron de manera retrospectiva su grupo de 117 pacientes intervenidas quirúrgicamente por endometriosis moderada o grave, observaron que 64% de las mujeres antes sintomáticas que fueron objeto de tratamiento combinado médico y quirúrgico experimentó alivio completo del dolor y 16% mejoría parcial.

Las cifras correspondientes en el grupo de sólo intervención quirúrgica fueron de 55 y 18%, sin diferencias significativas. Las cifras absolutas no se señalaron en el artículo. Estos datos son de valor dudoso, dado el diseño de estudio, no comparativo y no aleatorio.

17. TRATAMIENTO MEDICO DESPUES DE LA INTERVENCION QUIRURGICA ⁶⁴

El muestreo inicial incluyó 17 artículos, para valoración adicional y de ellos, los autores excluyeron cuatro por que no eran comparativos o aleatorios, dos porque no se incluyeron o no se identificaban claramente resultados de interés uno por que no se definía si la laparoscopia hecha antes del tratamiento con danazol fue exéresis o simplemente diagnóstica, una con un título erróneo por que se valoraron los efectos de la gestrinona sin previa disminución quirúrgica del volumen, una por que no se dieron los datos de vigilancia de la evolución y una porque se informó de variaciones en la calificación promedio del dolor, pero no de cifras absolutas de quienes no respondieron.

Los datos sobre el efecto del tratamiento médico postoperatorio se extrajeron de los siete artículos restantes, dos señalaron exclusivamente variaciones en los síntomas y se excluyeron sólo en la valoración del efecto sobre el dolor. En un estudio por Parazzini y colaboradores ⁶⁵ no fue posible extrapolar las cifras absolutas de quienes no respondieron después en términos de disminución promedio de las clasificaciones de dolor.

El efecto de la concepción se valoró en estudios de Telima, Vercellini, Bianchi que se publicaron completos en revistas revisadas por colegas.

En cuatro se valoró el tratamiento farmacológico después de la laparoscopia quirúrgica, en dos la farmacoterapia después de microcirugía por laparotomía y en uno el abordaje quirúrgico fue mixto. Tres estudios incluyeron placebo y grupo testigo y cuatro un subgrupo sin tratamiento; en cinco de ellos se definió el método de distribución aleatoria. Se comunicó un cálculo preplaneado del tamaño de la muestra con base en la diferencia esperada en el parámetro principal del resultado sólo en tres artículos y no se adoptó el procedimiento doble ciego en otros cuatro. No se identificaron los objetos específicos en el estudio de Telima y cols ⁶⁶. el número promedio de pacientes incluidas fue de 107, pero más de 33% de los sujetos se reclutaron a partir del estudio multicéntrico italiano. La endometriosis siempre se clasificó de acuerdo al esquema revisado de la AFS. En dos estudios se incluyeron personas con la enfermedad en todas las etapas y en tres sólo las etapas III y IV.

Efecto en la fecundidad

Se realizó un estudio en donde se valoraron a 344 mujeres. Los esquemas de tratamiento médico variaron entre estudios :

1.- En tres se usó un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) administrada por vía subcutánea en fórmula de depósito durante seis meses en un estudio , intramuscular para tres meses en otro e intranasal durante tres meses en uno más.

2.- Se utilizó acetato de medroxiprogesterona oral o danazol durante seis meses.

3.- En otro se usó danazol oral durante tres meses. El riesgo relativo aproximado de concepción en los estudios considerados varió de 0.52 a 1.20 , todos con IC del 95% que incluían la unidad.

El riesgo relativo aproximado usual de 0.77 (IC 95%, 0.42 – 1.39), que sugiere que los efectos del tratamiento de intervención quirúrgica más medicamentos en el postoperatorio o intervención quirúrgica sola fueron equivalentes.

La heterogeneidad clínica entre estudios es inevitable , por que se usan diferentes intervenciones para comparación . La similitud en el número de los efectos refleja en una falta de heterogeneidad estadística.

Efecto del dolor

En el estudio Telimaa⁴⁶ ; MPA y danazol administrados durante el postoperatorio disminuyeron las calificaciones del dolor pélvico de manera más eficaz que el placebo , con una diferencia en cuanto al alivio en pacientes sintomáticas persistió también después de la interrupción del tratamiento médico. No se señalaron cifras absolutas de quienes tuvieron respuesta y no, un límite que se aplica también el estudio de Parazzini⁶⁵, donde se valoró el efecto antálgico de la nafarelina nasal durante tres meses después de la intervención quirúrgica utilizando una escala de calificación verbal multidimensional de siete puntos y una escala análoga lineal de 10 puntos . A los 12 meses de vigilancia de la evolución , la disminución promedio de la calificación multidimensional de siete puntos y una escala análoga lineal de 10 puntos .

A los 12 meses de vigilancia de la evolución , la disminución promedio de la calificación multidimensional fue de 3.6 y 4.0 , respectivamente , en mujeres asignadas para recibir nafarelina o placebo , y la disminución promedio en la calificación de la escala lineal de 1 a 10 puntos fue de 7.0 y 6.9 en ese orden , las diferencias estadísticas se dieron desde el punto de vista estadístico.

18. TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL DOLOR VINCULADO CON LA ENDOMETRIOSIS

Puede ocurrir dolor causado por la endometriosis , por ésta y otros factores o por factores coincidentales con ella.

Si bien el dolor tal vez sea imposible o difícil de curar en algunas pacientes, otras presentan endometriosis asintomática que no requiere tratamiento . Las pautas quirúrgicas son razonables, pero con frecuencia el tratamiento debe individualizarse. Puede ser difícil distinguir las pacientes que no requieren tratamiento de aquellas que necesitan uno intermedio o extenso.

ENDOMETRIOSIS Y DOLOR ⁶⁶

La Endometriosis suele ser la enfermedad impredecible, y el dolor que causa , difícil de cuantificar. Los parámetros del dolor y su correlación con la endometriosis son modificados por el tipo de personalidad de la paciente .

El dolor puede ser causado por endometriosis , ésta y otros factores, o sólo por otros factores cuando la enfermedad es coincidental .

Aunque el dolor tal vez sea difícil o imposible de eliminar en algunas pacientes , otras tienen Endometriosis coincidental asintomática que no necesita tratamiento . Se requiere cuidado para intentar asegurar que las pacientes no sean tratadas de más o de menos.

TRATAMIENTO MEDICO

Se evita la intervención quirúrgica cuando no hay tumor palpable hasta después de un intento terapéutico con uso de píldoras o control natal para supresión y antiinflamatorios no esteroideos, algo particularmente válido en adolescentes . el dolor aumenta la posibilidad de que las pacientes con infertilidad se beneficien de la laparoscopia.

El tratamiento médico puede ser útil en la preparación preoperatorio para disminuir el tamaño de una tumoración rectovaginal, el ovárico y de los quistes funcionales el tumor por lo general retorna a su volumen original en seis meses.

TRATAMIENTO EXPECTANTE

Se basa en datos de que algunas pacientes con endometriosis presentan regresión espontánea del trastorno ,el tratamiento expectante parece útil para la endometriosis intestinal. Periureteral y rectovaginal, cuando puede controlarse el dolor por supresión con medicamentos . Dicho abordaje evita la morbilidad y el gasto de una intervención quirúrgica ginecológica extensa en algunas de esas pacientes .

Como dato importante cabe mencionar , que debe visualizarse la endometriosis rectovaginal no hipersensible comprobada por biopsia en cuanto a su proximidad con el borde anal.

Puede ser necesaria una distancia de 1.5cms o más para poder colocar el dispositivo circular de la anastomosis gastrointestinal. Aunque la necesidad de una colostomía de derivación aumenta con una distancia menor de 6cms, puede ser razonable la anastomosis primaria exitosa⁶⁷, sin una tumoración rectovaginal crece y se extiende hacia la parte posterior de la vagina puede estar indicada la intervención quirúrgica para aminorar la posibilidad de requerir colostomía.

19. LAPAROTOMIA

La laparotomía es el tratamiento quirúrgico estándar. La palpación, exploración de espacios retroperitoneales, exploración del intestino y manipulación delicada de lesiones profundas, son mayores en la laparotomía con respecto a la laparoscopia. La exéresis laparoscópica de lesiones profundas de intestino se ha vinculado con una elevada persistencia de dolor pélvico.

Se usa una técnica abierta cuando las circunstancias indican la necesidad de laparotomía⁶⁸, la laparotomía tiene utilidad máxima en pacientes con dolor pélvico persistente después del abordaje laparoscópico inicial y en aquellas con tumor voluminoso para el que la laparoscopia parece insuficiente.

20. LAPAROSCOPIA

Se puede usar para identificar, extirpar, y confirmar lesiones tan pequeñas como de 180micras, la video grabación provee mayor aumento y resolución de las imágenes, esta técnica de vigilancia aumenta la capacidad de los ayudantes y otro personal de intervención, durante la operación; sin embargo, la video grabación; sin embargo, tal vez aminore la detección, resolución y profundidad del campo y extensión de la visibilidad.

Aunque la coagulación y la evaporación son adecuadas para casi todos los casos, se ha utilizado exéresis para reseca lesiones de 14mm de profundidad y diseccionar el uréter e intestino con respecto a endometriosis y adherencias. Se puede usar láser de CO2 para disecciones profundas y delicadas con excelente visualización. Las tijeras, la coagulación bipolar o térmica y los bisturís unipolares por lo general están más al alcance y tienen una precisión adecuada⁶⁹.

Aunque la laparoscopia en general es igual o mejor que la laparotomía, la curva de aprendizaje ante una afección extensa es prolongada, las complicaciones de la disección profunda por laparoscopia han sido significativas. Los médicos tal vez decidan proceder con una laparotomía más bien que continuar la laparoscopia, sabedores de las complicaciones relacionadas con técnicas complejas de este tipo.

21. EXTENSION DE LA INTERVENCION QUIRURGICA

Cuando la intervención es programada, su extensión depende de sus propósitos, los antecedentes de la paciente y los hallazgos físicos. En general suele usarse un abordaje primario en pacientes con infertilidad o hipersensibilidad pélvica focal, pero sin nódulos palpables, a quienes se hace la primera operación, y se utiliza un abordaje secundario cuando hay nodularidad o cuando el dolor y la hipersensibilidad focal son los principales problemas. El abordaje terciario es aquel en el que el cirujano y paciente están preparados para la realización de operaciones intestinales, anastomosis e implantes ureterales y laparotomía. Esas pacientes en general han sido objeto de diagnóstico durante una laparoscopia o laparotomía previas.

Se han revisado seis o más abordajes del tratamiento quirúrgico de la endometriosis con gran superposición de los términos utilizados por diferentes investigadores. Suele usarse una intervención quirúrgica mínima en pacientes jóvenes o con infertilidad y lesiones difusas dispersas.

La intervención quirúrgica conservadora puede incluir incisión y resección profundas de todas las lesiones identificables. La intervención quirúrgica semi conservadora implica histerectomía con conservación de los ovarios. La intervención quirúrgica radical implica abdominal con salpingooforectomía bilateral, pero deja lesiones intactas, en particular en el intestino, uréter y otros órganos vitales. En ese tipo de intervención quirúrgica radical se prevé que la menopausia quirúrgica curará la endometriosis.

La Endometriosis quirúrgica definitiva incluye no sólo histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral, sino también resección de todas las lesiones palpables y visuales, incluyendo las intestinales ureterales y de otros órganos vitales. Como último y raro procedimiento, la salpingooforectomía bilateral con conservación del útero en ocasiones es útil en pacientes que se preparan para una fecundación in vitro⁷⁰

El principal abordaje del autor en todas las pacientes objeto de laparoscopia es estar preparado para coagular cualquier lesión reconocida y liberar adherencias, lo que puede hacerse por coagulación bipolar o térmica y tijeras mecánicas. No es necesario el equipo monopolar para este tipo de atención.

Se usa un segundo tipo de atención en aquellas pacientes que antes fueron objeto de laparoscopia o tienen antecedentes o datos de exploración que sugieren la necesidad de técnicas titulares profundas que incluyen evaporación con láser o electrocirugía monopolar, o disección y técnicas con uso de cualquier forma de instrumental para efecto.

Un abordaje terciario se dedica a las pacientes con grandes nódulos palpables o que no han respondido a otras formas de tratamiento y a menudo son objeto de pielografía intravenosa, enemas de bario, colonoscopia, ultrasonografía y otras pruebas diagnósticas, así como la preparación intestinal y con frecuencia también de autotransfusión.

Se discute la autorización preoperatorio para laparotomía exploradora , resección intestinal, anastomosis intestinal y tal vez reimplantación ureteral , con las aclaraciones pertinentes . Este tipo de abordaje se usa en general para el dolor y rara vez para la infertilidad.

PERITONEO Y TEJIDOS BLANDOS

Los implantes pequeños ($\leq 2\text{mm}$) se tratan con muchos tipos de energía . se toma biopsia de Ellos o se extirpan antes de tratamiento . La coagulación puede distorsión el tejido por transferencia térmica y el calentamiento , que tal vez obstaculicen el reconocimiento y la disección de las lesiones. La evaporación o exéresis es más útil para lesiones más grandes . Estas técnicas se aplican hasta alcanzar tejidos sanos.

Se tiene mayor precisión con la exéresis de lesiones profundas que con su evaporación ⁷¹. La coagulación es inadecuada para lesiones mayores de 2mm lo que también es válido para la electrocirugía bipolar, la cauterización térmica , el láser de argón , el láser de potasio fosfato (KTP) .

Los láseres de Neodimio: itrio aluminio granate , son adecuados para lesiones hasta 5mm y en aquellas de mayor tamaño se requiere evaporación profunda o exéresis se inicia cortando a través del peritoneo y el tejido conectivo laxo con tijeras, bisturí o láser . Se usa entonces una sonda , solución de irrigación , bisturí o láser para disecar los planos quirúrgicos . Una vez que se reseca el tejido , se retira. Los especímenes que son muy grandes para retirarse a través del trocar deben cortarse o fraccionarse e introducirse en una bolsa para su extracción a través de la incisión del trocar , una minilaparotomía o una colpotomía.

Si se acumula el carbón , el campo se oscurece en el momento de la intervención quirúrgica y en la laparoscopia subsiguiente . dicho material puede confundirse con la endometriosis u ocultarla.⁷¹

Las técnicas electroquirúrgicas de densidad de alta potencia o las de láser de superpulsos disminuyen la carbonización al facilitar la rápida evaporación con un decremento en la cantidad de tejido circundante que se diseca o coagula.

Cinco pacientes con afección retroperitoneal profunda tuvieron poca o ninguna afección peritoneal. Cuatro de ellas presentaban una afección de etapa 0 / calificación 0 de acuerdo con la clasificación revisada de la AFS ⁷², y la quinta, una de etapa 1 clasificación 1 . tres de ellas tenían obstrucción ureteral completa , hidronefrosis o afección de todo el grosor del recto. La enfermedad era intensamente sintomática , difícil de diagnosticar y problemática para la intervención quirúrgica . La afección retroperitoneal profunda puede detectarse sólo durante la menstruación . La afección retroperitoneal sin componente peritoneal puede vincularse con síntomas significativos .

La endometriosis en la región retrocervical y la profundidad del saco de Douglas es motivo de preocupación específica ⁶⁶. El reconocimiento y tratamiento quirúrgico puede requerir el uso de sondas en el fondo de saco vaginal y el recto.

Si se puede expandir el fondo de saco posterior con la sonda vaginal y no muestra datos de afección, se considera que esta intacto.

En todas las pacientes del autor, la prueba mostró que el fondo de saco posterior, el retrocervix o ambos, estaban afectados cuando lo estaba el tabique rectovaginal.

OVARIO

Los endometriomas ováricos se tratan de acuerdo a su tamaño. Aquellos que miden menos de 5mm son motivo de biopsia y coagulación, evaporación o exéresis. Cuando tienen entre 5mm y 2cms se tratan según sus características generales en el momento de la intervención quirúrgica. La infiltración por esas lesiones por esas lesiones intermedias puede ser irregular y se tratan hasta alcanzar 2 a 4mm dentro del estroma de aspecto sano.

Cuando los endometriomas son de 2 a 5cms de diámetro, se abre y drena el ovario y se hace inspección de su pared interna. Se usa una modificación de la técnica de denudación de Semm.⁷³

La abertura del ovario para este propósito puede hacerse con cualquier tipo de instrumento, pero debería ubicarse en una porción declive o lateral (ligamento ancho) para evitar adherencias intestinales. Puede ser útil una incisión de relajación para facilitar la definición del plano de la Pseudocápsula en la obtención del plano de disección y la determinación de la histopatología.

La Endometriosis superficial y aquella que se infiltra dentro de un cuerpo amarillo tienen diferente calificación que la de un endometrioma ovárico, con cortes para analizar esa posibilidad. Cuando la cápsula se adhiere a los vasos del hilio, se usa coagulación en lugar de denudación para evitar su desgarro. La hidrodissección puede facilitar el retiro de la cápsula.⁷⁴

Cuando un endometrioma rebasa 5cms de diámetro, las técnicas de denudación puede requerir de dos a cinco horas de tiempo de laparoscopia antes de que se haga una laparotomía.

La exéresis de esos grandes quistes puede aumentar la posibilidad de sacrificar al ovario, en comparación con los padecimientos por etapas⁷³ en los que se hace drenaje, biopsia y coagulación de su revestimiento en la laparoscopia inicial.

Se usa ultrasonografía seriada con o sin supresión por medicamentos para vigilar la forma del ovario. Si el quiste recurre, se hace posteriormente una laparoscopia.

La limitación de extensión de la intervención quirúrgica por el uso de laparoscopia, el evitar las suturas⁷⁰ y alentar la ambulación temprana se han vinculado con una menor necesidad de operaciones repetidas.

INTESTINO

Cualquier tumoración palpable cerca del intestino, la hipersensibilidad rectovaginal, la presencia de una repisa rectovaginal, la hemorragia rectal durante la menstruación o el dolor persistente después de la exéresis laparoscópica de lesiones detectadas sugieren la afección de ese órgano.

Su reconocimiento requiere palpación cuidadosa porque las lesiones menores de 1cm son más fáciles de percibir que de observar .

Las lesiones intestinales pueden tener gran volumen que protruye hacia la luz , con una superficie que representa la punta de un témpano.⁷⁰ Es más fácil detectar por palpación que por visualización casi 50% de las lesiones apendiculares .

Se encuentran pocas lesiones mediante estudios de enema de bario, colonoscopia, ultrasonografía , CT o MRI . La principal ventaja de la colonoscopia en presencia de una tumoración intestinal es que permite descartar un adenocarcinoma.

Se intentó inicialmente en cinco pacientes la resección laparoscópica de grosor parcial de una infiltración con distorsión intestinal que causaba dolor e hipersensibilidad.

Se hizo laparotomía inmediata para resección intestinal en dos de ellas . Aunque las otras tres aparentemente habían sido objeto de resección de su endometriosis, la persistencia de dolor e hipersensibilidad dio lugar más adelante a una laparotomía en todas . Las cinco tenían afección muscular profunda .

Las pacientes con dolor persistente pueden requerir supresión con medicamentos o laparotomía. El tratamiento de un tumor en el tabique rectovaginal por lo general requiere del manejo por parte del Gineco - obstetra o cirujano general conocedor de la cirugía intestinal en esa región . La resección profunda y anastomosis rectosigmoidea constituye una posibilidad distintiva en ese contexto y puede estar indicada laparotomía.⁶⁸

Puede requerirse una distancia de 1.5cms o más con respecto al borde anal para el uso de un dispositivo de anastomosis gastrointestinal. Ha ocurrido dehiscencia de la línea de sutura en 25% de las pacientes con una distancia menor de 6cms.⁷⁵

Los ligamentos uterosacros pueden presentar infiltración , con extensión hacia el sacro o el piso pélvico . En esa región los ligamentos uterosacros o el tejido peri rectal son más fáciles de palpar a través del recto sigmoidees que de la vagina. Si la infiltración no se detecta en el preoperatorio , es fácil de pasarla por alto durante la intervención quirúrgica . si la mucosa esta fija suele haber penetración de todo su grosor. Ante cualquier duda en cuanto a afección del músculo intestinal, deben hacerse ínter consulta a cirugía general , enema de bario, sigmoidoscopia y colonoscopia para descartar cáncer intestinal.

Las pacientes en proceso de programación para laparotomía por lo general son objeto de preparación intestinal , porque la indicación más frecuente de la operación es la sospecha de afección intestinal. Se discute la autotransfusión sanguínea con ellas por que la sospecha de afectación intestinal .

Se discute la auto transfusión sanguínea con ellas por que dicho procedimiento quirúrgico requiere de tres a cinco horas y puede vincularse con pérdida sanguínea significativa y necesidad subsiguiente de transfusión .

Las operaciones intestinales en general se evitan en pacientes infértiles sin síntomas atribuibles a una infiltración intestinal.

VEJIGA

Los implantes de hasta 5mm de diámetro en la vejiga se tratan de la misma forma que las lesiones peritoneales . Las lesiones de mayor volumen alcanzan el músculo vesical y lo pueden invadir. Debería preverse la penetración muscular profunda conforme las lesiones crecen . Las de 2cms y más requieren resección de la cúpula vesical durante la laparotomía, cuando su indicación es el dolor pélvico o hay distorsión tubaria.

URETER

Cuando la endometriosis cubre al uréter se usan dos técnicas . Se puede inyectar una solución para alejar al uréter y proveer una barrera entre éste y la destrucción quirúrgica. Una técnica alternativa es mediante incisión del peritoneo por arriba y lejos del uréter . Después se sujeta el peritoneo y se hace tracción hacia la línea media .

Se usa una sonda roma para retirar al uréter , o el láser para incidir el tejido conectivo laxo. No deberá usarse láser en el uréter . La lesión se reseca totalmente mediante esta técnica.

Cuando el uréter no se puede disecar del peritoneo, su posibilidad de infiltración es grande . Los vasos periureterales también pueden sangrar y las técnicas hemostáticas tal vez lesionen el uréter. Si este se corta en forma transversal o se daña el proceso de resección de alteraciones patológicas, algunos urólogos consideran que no debería hacerse la anastomosis en la zona afectada y que está indicada la implantación .

Si no se tiene preparación para la implantación ureteral, deberá evitarse cortar cerca del uréter , en especial cuando se presenta adherencias a la endometriosis.

Se ha observado desviación medial de uno o ambos uréteres en 26% de las pacientes con bolsas peritoneales .Se requiere mayor atención a la posición del uréter en ellas.

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS POR ETAPAS

Semms⁷³ describió la intervención quirúrgica por etapas en la endometriosis. Dicha operación implica retirar tanto tejido afectado como razonable de primera instancia y administrar a la paciente medicamentos de supresión hormonal durante tres a nueve meses, con vigilancia de los síntomas o repetición de la laparoscopia pélvica, para retirar la endometriosis residual, liberar adherencias y tratar la afección tubaria.

Puede ser útil una operación por etapas ante endometriomas ováricos , que implica drenaje, irrigación , exploración , biopsia y coagulación del revestimiento de grandes quistes en la laparoscopia inicial . dicho abordaje aminora el grado de exéresis de tejido ovárico sano ⁷⁶ . Se usa la ultrasonografía seriada con o sin supresión con medicamentos para vigilar la persistencia o recurrencia , se hace una laparoscopia posterior si esta ocurre.

Otros cirujanos sugieren que la endometriosis , en particular cuando localizada alrededor del uréter, el intestino o los grandes vasos sanguíneos, puede dejarse intencionalmente intacta .

La observación puede mostrar que el tratamiento parcial provee suficiente alivio, de manera que no son necesarios la laparotomía o los medicamentos. Cuando el dolor persiste, se considera el tratamiento médico, una segunda laparoscopia o laparotomía, cuando hay en endometriosis significativa se pueden extirpar lesiones adicionales o recurrentes en una segunda laparoscopia. La laparoscopia repetida por endometriosis recurrente es particularmente útil en pacientes jóvenes. La laparotomía puede revelar lesiones palpables que no se observan por laparoscopia. Debido a la mayor incidencia de afección intestinal palpable en ese grupo, por lo general se prepara el intestino de todas las pacientes que se programan para laparotomía.

22. NEURECTOMIA PRESACRA Y ABLACION DE NERVIOS UTERINOS

Aunque en un estudio del tratamiento quirúrgico conservador y la ablación laparoscópica de los nervios uterinos (LUNA) se sugiere que está última es útil,⁷⁷ otros muestran poco o ningún efecto positivo. No hay datos de que LUNA aumente la utilidad de la intervención quirúrgica conservadora para el dolor vinculado con la endometriosis.

Se ha estudiado la neurectomía presacra en dos esquemas aleatorios como procedimiento coadyuvante de la intervención quirúrgica conservadora. En ambos hubo un decremento significativo y sustancial del dolor menstrual en la línea media, pero sin efecto en otros tipos de esa manifestación. Las conclusiones de las revisiones son variables. En el lado positivo, la neurectomía presacra puede ser útil cuando la endometriosis se vincula con dolor en la línea media durante la menstruación.⁶²

Por otro lado hay pruebas insuficientes para recomendar el uso de la neuroablación pélvica quirúrgica en el tratamiento de la dismenorrea, independientemente de la causa.⁷⁷

23. TRANSFORMACION MALIGNA

La frecuencia de transformación maligna de la endometriosis extrogenital es baja, el tipo histológico más frecuente ha sido el carcinoma endometriode y hay informes de casos de carcinoma de células claras. se informó de transformación maligna que afecta el fondo de saco posterior con obliteración recto vaginal, no sólo con el uso de tratamiento mediante estrógenos sin oposición, sino también con el depo provera entre 15 y 20% de los adenocarcinomas endometrioides del ovario son precedidos por endometriosis. En pacientes en la premenopausia el carcinoma ovárico puede también causar nodularidad del fondo de saco y de los ligamentos útero sacros y deberá estudiarse.

RESPUESTA AL DOLOR

Es difícil cuantificar el alivio, del dolor producto de endometriosis, ésta y otros factores, o los otros factores solos y la enfermedad como hallazgo coincidental. Son raros los estudios aleatorios con testigos⁷⁸ y se ha puesto en duda su diseño. En estudios sin testigos, la hipersensibilidad local vinculada con las lesiones cicatrizadas se resuelve cuando resecan éstas.

El alivio del dolor fue similar con el uso de la laparotomía y /o laparoscopia, sin embargo el dolor difuso se presenta con la infección por Chlamydia y el de mayor dificultad para su alivio.⁷⁹

TRATAMIENTO INTEGRADO

Este puede mostrar mejor resultado con respecto a la intervención quirúrgica o médica. El programa terapéutico a largo plazo requiere de establecer relaciones médico – paciente eficaces. Se asignan metas razonables para ayudar a la paciente a asumir responsabilidad. Se hace uso de medicamentos , envíos a servicios de salud mental, tratamiento psicológico específico y centros de atención del dolor multidisciplinarios según sea necesario.

Los datos disponibles sugieren que los resultados medidos , que incluyen intensidad del dolor , estado de la salud global y somatización , vinculados con este abordaje, son mucho mejores que los encontrados después de intervenciones médicas aisladas . Debido a la cronicidad de muchas variables psicológicas y sociales que predisponen a la aparición de síntomas recurrentes, la atención debe ser continua y longitudinal para prevenir secuelas adversas , como minusválida, uso inapropiado de la atención de la salud y depresión⁸⁰.

24. TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD RELACIONADA CON LA ENDOMETRIOSIS

Tratamiento expectante

Antes de valorar el beneficio de cualquier tratamiento específico, es importante determinar la posibilidad de que una paciente con endometriosis conciba sin ninguna intervención. Es claro que un análisis de ese tipo depende del grado de distorsión mecánica y obstrucción tubaria presente, como sería de esperar, la posibilidad de embarazo espontáneo en pacientes con enfermedad grave es limitada.⁸¹

Cuando se consideran otras etapas de la Endometriosis, la posibilidad de concepción espontánea es más alentadora. Olive y cols comunicaron una tasa de fertilidad mensual de 4.7%.⁸¹

Opciones terapéuticas para pacientes infértiles relacionadas con Endometriosis

- Tratamiento expectante
- Resección o destrucción quirúrgica
- Supresión ovárica
- Tratamiento combinado , médico y quirúrgico
- Hiperestimulación controlada
- Tecnologías de reproducción asistida

Los datos sugieren que las pacientes estériles con endometriosis sin distorsión anatómica significativa son capaces de concebir, aunque con una tasa muy disminuida en comparación con la población general .

25. TRATAMIENTO COMBINADO, MEDICO Y QUIRURGICO

Se valoró el impacto de la combinación de resección o destrucción quirúrgica con el tratamiento médico, administrada ya sea en el preoperatorio o en el postoperatorio. Infortunadamente, en su mayor parte los estudios no son aleatorios. Hughes y cols valoraron cinco estudios pareados antiguos en comparación de la intervención quirúrgica laparoscópica aunada a danazol con éste último solo ⁸².

El riesgo relativo aproximado para ese grupo fue de 1.42 (IC usual de 95%, 0.94 – 2.14), que sugirió que no había beneficio del tratamiento adyuvante con danazol. Se tuvo un hallazgo similar en pacientes sometidas a laparotomía. Telimaa y cols comunicaron los resultados de un estudio con grupo testigo y placebo de comparación de acetato de medroxiprogesterona con danazol administrados después de una intervención quirúrgica conservadora ⁴⁶. aunque sólo un pequeño subgrupo de pacientes en cada grupo intentó el embarazo, las tasas de concepción fueron similares entre los tres.

Donnez y cols, valoraron en forma prospectiva a 126 mujeres estériles con endometriosis ovárica resecada por microcirugía durante una laparotomía, tratadas con danazol, gestrinona o el agonista de GnRH, Goserelina, en el preoperatorio de un estudio no aleatorio ⁶³. Las tasas acumulativas de embarazo después de 18 meses de vigilancia de la evolución en mujeres tratadas con Buserelina (58%) fueron mucho mayores ($P < 0.05$) que en las tratadas con danazol (45%) o gestrinona (47%).

En dos estudios aleatorios con grupo testigo y placebo se valoró el efecto de tres o seis meses de tratamiento postoperatorio con un agonista de GnRH. Aunque el alivio del dolor fue prolongado con seis meses de tratamiento médico postoperatorio, no se observaron diferencias en las tasas de embarazo en ningún estudio. Es importante señalar que el punto terminal primario en esos estudios fue la recurrencia de síntomas, que pudiese haber creado un grado de tendencia de selección.

La Preponderancia de los datos sugiere que el tratamiento médico adyuvante, preoperatorio o postoperatorio, agrega poco al beneficio logrado por la intervención quirúrgica sola para contrarrestar la esterilidad vinculada con la Endometriosis en pacientes asintomáticas.

26. HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA

Bérube y colaboradores informaron que la esterilidad de mujeres con Endometriosis mínima o leve es similar a la de aquellas con infertilidad no explicada.

Varios investigadores, que han intentado tratar a esas pacientes en forma similar por hiperestimulación ovárica controlada con o sin inseminación intrauterina, han comunicado diversos grados de éxito. Las desventajas de proceder con ese abordaje son que las relaciones anatómicas han retornado a la normalidad. También deberían descartarse un factor masculino y disminución de la reserva ovárica.

Dos estudios que abordan principalmente el uso de citrato de clomifeno han sido motivo de informa. Simpson y cols hicieron un estudio prospectivo no aleatorizado de uso de clomifeno solo y describieron una razón de probabilidades de embarazo de 2.9 (IC 95% 1.2 – 7) en comparación con testigos no tratadas. ⁸³

Deaton y cols, comunicaron los resultados de un estudio cruzado, prospectivo, aleatorio de clomifeno e inseminación intrauterina en comparación con ningún tratamiento, donde se combinaron parejas con esterilidad de causa no determinada y Endometriosis corregida quirúrgicamente⁸⁴. Utilizando el análisis la tasa de fecundidad mensual en el grupo tratado fue de (0.095) fue mucho mayor que la del grupo sin tratamiento (0.033). No hubo diferencias en los resultados entre las 27 pacientes con Endometriosis y las 24 con esterilidad no determinada.

También se ha explorado el beneficio del tratamiento con gonadotropinas en ese grupo de pacientes en dos estudios aleatorios prospectivos bien diseñados. Fedele y cols informaron de 49 pacientes con Endometriosis en etapas I o II, distribuidas en forma aleatoria para recibir gonadotropinas menopáusicas y coriónica humanas durante tres ciclos en comparación con tratamiento expectante durante seis ciclos⁸⁵.

La fertilidad por ciclo fue mucho mayor en el grupo tratado (0.15% en comparación con 0.045%; $P < 0.05$). No obstante, las tasas acumulativas de embarazo no fueron muy diferentes, (47.4 en comparación con 24%). En un diseño de estudio similar, Tummon y cols, distribuyeron en forma aleatoria a 103 parejas para recibir hormona foliculoestimulante urinaria, gonadotropina coriónica humana e inseminación intrauterina, o tratamiento expectante durante cuatro ciclos y señalaron un resultado similarmente superior con la hiperestimulación ovárica controlada⁸⁶. Todos los embarazos ocurrieron en los tres primeros tres ciclos.

El uso de hiperestimulación ovárica controlada con o sin inseminación intrauterina puede ser benéfico durante un período breve (tres meses de tratamiento) en pacientes con endometriosis que tienen relaciones anatómicas pélvicas normales y en ausencia de un factor masculino significativo o decremento de la reserva ovárica antes de considerar abordajes más intensivos.

27.CONCLUSIONES

Parece claro que necesitamos mencionar que la Endometriosis es un tema del cuál resulta importante en primer lugar el conocimiento específico del mecanismo etiopatogénico de esta enfermedad.

Necesitamos poder comprender los mecanismos moleculares mediante los cuales los restos endometriales procedentes de la menstruación son fisiológicamente eliminados de la cavidad peritoneal así como aquéllos por lo que el endometrio ectópico se implanta y progresa en el peritoneo.

Es primordial el conocimiento de los mecanismos de adhesión de las células endometriales al peritoneo visceral , de esta manera, cuando lo conozcamos podremos modular y estudiar el papel de distintos esteroides ováricos , factores de crecimiento y citoquinas en su regulación y de esta manera efectuar un tratamiento con un alto porcentaje de efectividad.

Como se ha descrito con antelación , las manifestaciones clínicas de la Endometriosis son extraordinariamente variadas y no siempre están en relación con la magnitud de la lesión anatómica existente.

Se calcula que entre 15 y 30% de la Endometriosis se encuentran en estado latente y son asintomáticas.

Siendo los síntomas más frecuentes en la Endometriosis : el dolor pélvico crónico, la dismenorrea y la dispareunia profunda, siendo la complicación más frustrante con repercusiones incluso psicológicas , la esterilidad.

La causa de la esterilidad es obvia en aquellos casos de Endometriosis intraperitoneal severa o extensa con destrucción del tejido ovárico, obstrucción tubaria , distorsión de los órganos pélvicos , bloqueo tuboovárico por adherencias y la fijación del útero a órganos vecinos.

Se ha observado en pacientes con Endometriosis leve la coexistencia de algunas disfunciones endocrinas que pueden ser causa directa de la esterilidad.

De manera importante un diagnóstico oportuno, a través de nuevos marcadores endometriales que nos permitan un diagnóstico certero, precoz y no invasivo de esta enfermedad, en los últimos años se han propuesto diferentes candidatos entre los que destacan a) La detección de anticuerpos creados por la propia paciente contra desconocidos antígenos de la lesión endometriósica.

Clásicamente se ha propuesto el CA – 125. Éste es una glicoproteína que se expresa en la superficie celular del epitelio del tracto genital (excepto cérvix y vagina). Inicialmente propuesto como marcador de Endometriosis , sin embargo a través de estudios recientes se ha probado su baja sensibilidad que lo hace poco viable.

En la selección de estos recursos terapéuticos es necesario individualizar el caso teniendo en cuenta los siguientes factores: 1) Edad de la paciente; 2)Localización y extensión de las lesiones 3) Severidad de los síntomas; 4) El deseo de conservar la función reproductiva o corregir la esterilidad; 5) Riesgo quirúrgico y 6)Disponibilidad, costo y tolerancia a los fármacos .

El tratamiento médico hormonal tiene como finalidad producir la remisión temporal de la enfermedad induciendo una amenorrea iatrógena y con ello la atrofia del endometrio mediante la supresión farmacológica transitoria de la función ovárica.

Aunque el tratamiento estrógeno – progestina es menos frecuente, se recomienda administrar en forma continua por vía oral, iniciándose a partir del primer día de cada ciclo.

El uso de Danazol produce la supresión de las gonadotropinas hipofisarias, particularmente la descarga aguda que ocurre a la mitad del ciclo, lo que da lugar a una supresión ovárica, con hipoestrogenismo e hipotrofia del endometrio.

En el caso de la Gestrinona , se trata de un esteroide antiprogestacional con acción androgénica , antiprogestágena y antiestrogénica. Cuya posología es de 2.5mg dos veces por semana , iniciándose invariablemente , el primer día de la menstruación.

En cuanto al manejo con Análogos de GNRH, la infusión continua produce bifasismo en la respuesta de liberación de las hormonas gonadotropas por la adenohipófisis. Y el tratamiento se encamina usar una dosis diaria de 0.5mg por vía subcutánea, o bien la formulación de depósito a la dosis de 3.75mg por vía intramuscular cada mes.

Las futuras actitudes terapéuticas se basarán en la aplicación práctica de la mejora de conocimientos etiopatogénicos de que dispongamos. Dos líneas parecen prometedoras: el tratamiento inmunológico local de esta enfermedad y las estrategias para la identificación específica del endometrio endometriósico y su erradicación . En primer lugar, si estamos de acuerdo en que la Endometriosis no es una enfermedad de origen endocrinológico y si que parece probada la existencia de un trasfondo inmunológico , las opciones terapéuticas deben dirigirse en ese sentido.

El tratamiento de la Endometriosis puede ser médico, quirúrgico o la combinación de ambos y el tipo de cirugía puede ser conservadora o radical.

En virtud de estas pruebas sería razonable idear una estrategia inmunosupresiva local dirigida a corregir las alteraciones inmunológicas presentes en el líquido peritoneal.

Otra línea prometedora , es la fabricación de anticuerpos específicos contra moléculas propias del tejido endometriósico.

Es por ello la inquietud de la realización de este trabajo de revisión cuya finalidad fue investigar lo más importante todo lo que rodea a esta enfermedad con la finalidad de enfocar sus principales trastornos y la ruta terapéutica con fundamentos científicos establecidos para un correcto manejo.

28. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Endometriosis , Cuadernos de medicina reproductiva, 1995, editorial panamericana.
- 2.-Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 14: 422-69
- 3.-Abdalla H, Rizk B. *Fast facts: endometriosis* . Oxford: Health Press Unlimited, 1998
- 4.-Evers J. The pregnancy rate of the no – treatment group in randomized clinical trials of endometriosis therapy. *Fertil steril* 1989; 52: 906 – 907
- 5.-Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, El – Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil steril* 1998; 51 : 63-67
- 6.-Konickx PR, Martin D. deep endometriosis a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa ? 2002, 58: 924 – 928
- 7.-Fallas RE. Endometriosis demonstration for the Sampson theory by human anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 72: 556 – 61
- 8.- Hanton EM, Malkasian GD, Docherty MD, et al. Endometriosis associated with complete or partial obstruction of menstrual egress. *Obstet Gynecol* 1998 ; 28: 626 – 9
- 9.-Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis .*Am J Obstet gynecol* 1987; 16: 783 – 9
- 10.-Halme j Hammond MG, Hulka JF, et al. retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984: 64 151 – 6
- 11.-Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:565- 567
- 12.-Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Human Reproduction* 1991; 6: 544 – 549
- 13.-Houston DE, Noller RL, Melton LJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minesota, 1970 – 1979. *Am J epidemiol* 1987; 125 : 959
- 14.-Cavanagh WV. Fertility in the etiology of endometriosis . *Am J obstet Gynecol* 1989 ; 61: 539 – 547
- 15.-Hasson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J. reprod Med* 2000, 16: 135-138
- 16.-Weed JC. . Endometriosis in the Negro. *Ann surg* 1995 , 141: 615 - 620

- 17.-Godall JR. . Endometriosis. Philadelphia; Lippincott, 1993
- 18.- Simpson JL , Elias S Malinak LR, Butram VC . Heritable aspects of endometriosis. I genetic studie. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 137 : 327 – 331
- 19.-Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritable aspects of endometriosis. II. Clinical charactericts of familial endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 332-337
- 20.-Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen – age endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1973; 116: 973 – 980
- 21.-Cramer DW , Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ Belisle S,The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise , JAMA 2002 , 255: 1904 – 1908
- 22.-Melicow MM, Pachter MR.Enometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus).Cancer 1987; 20: 1715 – 1719
- 23.-Counseller VS. Am J Obstet Gynecol 1938; 36 – 877
- 24.-Haydon GB. Am J Obstet Gynecol 1942; 43: 704
- 25.-Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. Feril steril 2001; 46: 248– 269
- 26.-Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endoemtrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14:422-69
- 27.-Halban J. Metastatic Histeroadenosis. Zentralb Gynacol 1989; 7:387-91
- 28.-Blumenkrantz JM, Gallagher N, Bashore RA, tenckhoff H. retrograde mentruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. Obstet Gynecol 1999; 57:667 – 70.
- 29.-Liu DTY Hitchcock A. Endometriosis : its association with retrograde menstruation, dysmenorrhhea and tubal pathology . Br J Obstet Gynaecol 2000 : 93 : 859 – 62
- 30.-TeLinde RW,ScottRB. Experimental endometriosis. Am J obstet gynecol 1989;60:1147-73
- 31.-Ridley JH, EdwardsIK. Experimental endometriosis in the human .Am J Obstet Gynecol 1999; 76: 783 – 90

- 32.-Levander G, Norman P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gyneacol Scand* 1955; 34:366- 98
- 33.-Bulum SE, Price TM, aitaken J, Meandro MS, Simpson ER. A link between breast cancer and local estrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue aromatase cytochrome P450 Transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77: 1662 –8
- 34.-Noble LS, Simpson ER, John A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis . *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174 – 9
- 35.- Vercillini P, fedele L, Molteni P, Arcaini L, Bianchi S, Candiani G. Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. *Int J gynaecol Obstet* 2002; 32: 261 – 265
- 36.-Vercillini P, Bocciolone L, Vendola N et al.Peritoneal endometriosis Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2000; 53: 155- 173
- 37.-Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 148: 85 – 90
- 38.-Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 2000 ; 53 : 155 – 173
- 39.-Doody MC, Rossavik IK, Gibbons WE. Woman with endometriosis have significantly abnormal ultrasonographic follicular growth parameters. *Fertil Steril* 1986 ; 46:91
- 40.-Muse KN, Wilson EA. How does mild endometriosis cause infertility? *Fertil Steril* 1982; 38: 145 – 150
- 41.-Metzger DA , Olive DL, et al. Association of endometriosis and spontaneous abortion effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986; 45: 18 – 22
- 42.-PerPer M, Nezhat F, Goldstein H, Nezhat CH. Dysmenorrhea is related to the number of implantas in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1995; 63: 500 – 503
- 43.-Bergqvist A. Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta obstet Gyneacol Scand* 2001 : 80 : 628 – 37.
- 44.-Olive DL, Printts EA. The treatment of endometriosis : a review of the evidence . *Ann N Y Acad Sci* 2002: 955: 360 - 72: discussion 89 – 93, 96 – 406.
- 45.-Child TJ Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment *Drugs* 2001 ; 61: 1735-50

- 46.-Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo – controlled comparasion of danazol and high – dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987 ; 1: 363 – 71
- 47.- Selak V Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. In: *Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.*
- 48.-Vercellini P, de Giorgi O, Oldani S , et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very low dose danazol for long – term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J obstet Gybecol* 1996; 175: 396 – 401
- 49.-Hidalgo M, Bahamondes, Perroti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel – releasing intrauterine system (Mirena) up two years. *Contraception* 2002; 65: 129 – 32
- 50.-Vercellini P, Aimi F, Panazza S, et al. A levonorgestrel – releasing intrauterine system for the treatment of dysnmenorrhea associated with endometriosis : a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505 – 8
- 51.-Fedele L, Bianchi S, Zanconato et al. Use of levonorgestrel – releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis . *Feril Steril* 2001 ; 485 – 8
- 52.-Miller JD. Quantification of endometriosis – associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotrophin – releasing hormone agonist therapy: a double – blind, randomized, placebo – controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1483 – 8
- 53.-Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pains associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59 516:21
- 54.-Barbieri RL. *Hormone treatment of endometriosis : the estrogen threshold hypothesis.* *Am J Obstet gynecol* 2002 ; 166: 740-5
- 55.-Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, et al. Antiprogestin and / or gonadotropin – releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance : a 1 year primate study . *J Clin Endocrinol metab* 1996 ; 81 : 1933 – 9
- 56.-Gestrinone versus a gonadotropin – releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double – blind study. *Gestrinone Italian Study Group . Fertil steril* 1996; 66: 911 – 9
- 57.- Revelli A, Modotti M, Anasaldi C et al. recurrent endometriosis . a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol surv* 1995; 50: 747 – 54

- 58.- Busacca M, Somigliana E, Bianchi S et al . Post – operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III – IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16 : 2399 – 402
- 59.- Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223 – 31
- 60.-Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999 ; 42: 645 – 63.
- 61.-Rana N Thomas S , Rotman C , et al. Decrease in size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis : role of preoperative medical treatment . *J Reprod Med* 1996; 41 : 384 – 92
- 62.-Olive DL, Martin DC. Treatment of endometriosis – associated infertility with CO2 laser laparoscopy: the use of one – and two – parameter exponential models. *Fertil Steril* 1987; 48: 18 – 23
- 63.- Donnez J, Lemaire – Rubbers M , Karaman Y, Nisolle – Pochet M, Casanas – Roux F Combined therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 48: 239 – 42.
- 64.-Morgante G. Ditto A, La Marca A, De Leo. Low dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14: 2371 –4
- 65.-Parazzini F, Fedele L et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1205 – 7.
- 66.-Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42 :664- 86
- 67.-Possover M, Diebolder H, Plaul K, et al. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 304 – 7.
- 68.-Coronado C, Franklin RR, Lotze EC et al. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53 : 411 – 6.
- 69.- Gornel V. Operative laparoscopy. *Fertil Steril* 1987; 47: 1 – 18.
- 70.-Martin DC. Surgical treatment of endometriosis . *Clin Consult obstet Gynecol* 1995; 7: 190 – 9.
- 71.-Davis GD, Brooks RA. Excision of pelvic endometriosis with the carbon dioxide laser laparoscope. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 816 –9
- 72.- Nesbitt RE, Rizk PT. Uterosacral ligament syndrome . *Obstet Gynecol* 1971 ; 37: 730

- 73.-Semm K, Course of endoscopic abdominal surgery. In: Semm K, Frieddrick ER, Operative manual for endoscopic abdominal surgery, Chicago : Year Book Medical Publishers; 1987. p 130 – 213.
- 74.-Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ et al, Clinical and histologic classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis, *J Reprod Med* 1992; 37: 771 –6
- 75.-Mirhashemi R, Averette HE, Estape R, et al. Low colorectal anastomosis after radical pelvic surgery : arisk factor analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 : 1375– 80.
- 76.- Martin DC, Berry JD. Histology of chocolate cysts. *J Gynecol Surg* 1990; 6: 43– 6
- 77.- Jonson N, Wilson M, fraguar C. Surgical pelvic neuroablation for chronic pelvic pain: a systematic review. *Gynaecological Endoscopy* 2000; 9: 351 – 61.
- 78.-Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N et al. Prospective, randomized, double – blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associates with minimal mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994 ; 62. 696 – 700.
- 79.-Martin DC, Khare VK, Miller BE. Association of Chlamydia trachomatis immunoglobulin gamma titers with dystrophic peritoneal calcification, psammoma bodies, adhesion, and hydrosalpinges. *Fertil Steril* 1995 ; 63: 39 – 44.
- 80.-Milburn A, Reiter, Rhomberg AT. Multidisciplinary approach to choronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1993 ; 20: 643 – 61.
- 81.-Olive DL, Stohs GF, Metzenger DA, et al. Expectant management and hydrotubations in the tretment of endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1985 ; 44: 35-40
- 82.-Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis – associated infertility. *Fertil Steril* 1993 ; 59: 963 – 70
- 83.-Simpson CW, Taylor PJ, Collins JA. A comparasion of ovulation suppression and ovulation stimulation in the treatment of endometriosis - associated infertility . *Int J Gyneacol Obstet* 1993; 59: 1239 – 44
- 84.-Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083 – 8
- 85.-Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis : a controlled randomized study . *Fertil steril* 1992 ; 58 28 – 31
- 86.-Tummon IS, asher LJ et al . Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility or surgically corrected endometriosis . *Fertil Steril* 1990 ; 54: 1083 – 8