



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**DETECCIÓN DE FIBRAS NERVIOSAS TIPO C EN
PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. LUCILA POBLANO GÓMEZ

ASESOR DE TESIS

DR. GERARDO VELÁZQUEZ CORNEJO

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2013.



HOSPITAL ESPAÑOL



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.

Dr. Manuel Álvarez Navarro

Profesor Titular del curso de Ginecología y
Obstetricia

Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación del
Hospital Español de México

Gracias a mi mama Margarita por sus consejos, por su apoyo, por siempre levantarme cuando más lo he necesitado, por compartir mis triunfos y mis derrotas y por tratar de que cada día sea una mejor persona en todos los aspectos.

A mi Abuela Martha y a mi tío Ricardo por su gran apoyo incondicional cuando más lo he necesitado.

A mis hermanos Alejandro y Fernando.

Al Dr. Gerardo Velázquez Cornejo por su entrega, paciencia, enseñanza en estos cuatro años sin él este trabajo no se hubiera realizado y pese a las adversidades cumplimos el objetivo.

Al Dr. Héctor Mondragón Alcocer por enseñarme a ser un mejor médico y persona, sus enseñanzas me las llevo en el corazón.

A mis compañeros Constanza, Elías Charua y Elías Licona por su apoyo y porque crecimos juntos en este camino llamado residencia.

En especial y con mucho cariño a mis maestros:

Dr. Manuel Álvarez Navarro.

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí.

Dr. Xavier Aguirre Osete.

Dr. Francisco Bernárdez Zapata.

Dr. José Alberto Sahagún Quevedo.

Dr. Efrén Porras García.

Dr. Guillermo Santibañez.

Dr. Carlos Gerardo Salazar López Ortíz.

Dr. Dante Carbajal Ocampo.

Dr. Jorge Gálvez Muñoz

Dr. Sergio Pedraza Barajas.

Dr. Oscar Mújica Calderón.

Dr. Sergio Dávila Vargas.

Dr. Guillermo T. Ortiz Mani

Dr. Efraín Vázquez Martínez de Velasco.

Dr. Leonel Pedraza González.

Dr. Sergio Téllez Velasco.

Dra. Rosa María Sánchez López

Dra. Silvia Pick Steiner

ÍNDICE

- I. MARCO TEÓRICO**
 - A. DEFICICIÓN**
 - B. EPIDEMIOLOGÍA**
 - C. ETIOLOGÍA**
 - D. FISIOPATOLOGÍA**
 - E. MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS EN INFERTILIDAD**
 - F. CUADRO CLÍNICO**
 - G. DISGNÓSTICO**
 - H. TRATAMIENTO**
- II. ANTECEDENTES**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. OBJETIVOS**
- V. HIPÓTESIS**
- VI. MATERIAL Y MÉTODO**
- VII. RESULTADOS**
- VIII. DISCUSIÓN**
- IX. CONCLUSIONES**
- X. BIBLIOGRAFÍA**

I. MARCO TEÓRICO

A. DEFINICIÓN

La endometriosis es una condición crónica caracterizada por la implantación y crecimiento de un tejido similar al endometrio que se localiza fuera de la cavidad uterina y que tiene respuesta hormonal. (1)

B. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia se estima en alrededor del 10% en mujeres en edad reproductiva y la edad de presentación se ubica entre 25 a 35 años. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó en el Censo de Población y Vivienda 2010 realizado del 31 de mayo al 25 de junio 2010, que del total de residentes en México, se contabilizaron 57,481,307 mujeres, representando el 51.2% de la población, de los datos proporcionados es posible estimar la población de mujeres en edad reproductiva (15 a 50 años de edad), aunque hay mujeres por debajo y arriba de estas edades que también se reproducen. De las 57,481,307 mujeres 31,420,895 (54.6%) están en edad reproductiva. Si la prevalencia de endometriosis se calcula en 10% en mujeres en edad reproductiva, significa que hay un aproximado de 3,142,089 mujeres afectadas por este padecimiento.(2)

Se calcula que la endometriosis es responsable hasta del 10% de los casos de infertilidad, se encuentra aproximadamente en el 12% a 32% de las mujeres en edad reproductiva a las que se les hace laparoscopia para determinar la causa del dolor pélvico, en el 50% de las mujeres sometidas a laparoscopia por infertilidad y en el 50% de las adolescentes llevadas a este procedimiento para la evaluación del dolor pélvico crónico o dismenorrea. Es poco frecuente en mujeres premenárgicas y en las postmenopáusicas.(3) El riesgo aumenta un 7% con antecedente en familiares de primer grado en comparación con el 1% de personas sin relación de parentesco, lo que sugiere una herencia poligénica multifactorial.

C. ETIOLOGÍA

La primera referencia de esta enfermedad aparece en 1690, cuando el médico alemán Daniel Shröen, describió la presencia de unas "ulceras" diseminadas por el abdomen, especialmente en la pelvis inferior, que aparecían solo en mujeres en edad reproductiva.

La primera descripción histológica de las lesiones endometriósicas la realizó en 1860 Von Rokitansky. En 1896, Cullen sugirió que los endometriomas o adenomiomas, se parecían a la membrana mucosa del útero. (4)

TEORÍAS DE LA PATOGÉNESIS DE LA ENDOMETRIOSIS EN ORDEN CRONOLOGICO (4):

- Epitelio germinal del ovario (Waldeyer 1870)
- Teoría de los restos embrionarios:
 - Mesonéfricos (Von Recklinhausen 1895, Breus 1894)
 - Paramesonéfricos (Cullen 1896, Russell, 1899)
- Metaplasia celómica (Iwanoff, 1898, Meyer, 1903, Lauche 1923)
- Menstruación retrógrada, Implantación (Sampson, 1921)
- Metaplasia por inflamación (Hueter, 1919, Meyer, 1919, Tobler, 1923)
- Metástasis linfática benigna (Halban 1924/1925, Javert, 1949)
- Metaplasia por estímulo hormonal (Novack, 1931)
- Metaplasia por inducción (Levander, 1941, Merrill, 1966)
- Secundaria a los conductos de Muller (Lauchlan, 1972)

Von Recklinhausen argumentó que la endometriosis se originaba de los conductos de Wolff, al notar gran similitud en la estructura de los “adenomiomas” con el mesonefro y enfatizó la relación en el desarrollo embrionario de los conductos mesonéfricos con el útero, las trompas y el ovario. Meyer en cambio, no encontró similitudes y consideró que la localización de los conductos mesonéfricos no concordaba con la localización de los tumores. Russell supuso que el origen eran los conductos paramesonéfricos, las dos objeciones de su teoría fueron que la localización de la endometriosis abarca más zonas que el trayecto de los conductos de paramesonéfricos. Posteriormente se fue descartando al encontrar focos endometriósicos en colon, intestino delgado, apéndice y cicatrices de la pared abdominal. (4)

Iwanoff y posteriormente Lauche y Meyer explicaron la teoría de la metaplasia celómica, donde postularon que la metaplasia es secundaria a un proceso inflamatorio e influencia hormonal. (4) La teoría no explica porque la endometriosis ocurre exclusivamente en mujeres en edad reproductiva y con endometrio funcional o porque afecta a órganos de la pelvis. (4)

Lavander y Normann introdujeron la teoría de la inducción, donde asumen que sustancias específicas liberadas por el tejido endometrial degenerado induce el desarrollo de la endometriosis. Merrill añadió que las células endometriales son capaces de inducir metaplasia endometrial. (4)

Tres conceptos importantes que se pueden concluir de la patogénesis en base a todas las teorías propuestas son: 1) La endometriosis se desarrolla en el lugar donde se encuentra, puede ocurrir a partir los remanentes de los conductos de Muller o de Wolff o por metaplasia peritoneal o del ovario. 2) la teoría de la inducción, asume que la endometriosis resulta de la diferenciación de las células mesenquimatosas “inducidas” por sustancias liberadas de la degeneración del endometrio que llegan a la cavidad abdominal y por último 3) la teoría de la implantación se basa en la menstruación retrógrada por las trompas de Falopio en la cavidad abdominal, la implantación de éstas células en el peritoneo desarrolla endometriosis. (4)

La teoría de la implantación de Sampson propuesta en 1927 es la más aceptada para explicar el proceso fisiopatológico de la endometriosis, propone que las células endometriales mediante menstruación retrógrada, llegan al peritoneo, una serie de factores les facilita la supervivencia con ayuda de las moléculas de adhesión, el estímulo hormonal y acción de las metaloproteinasas, logran adherirse e iniciar su proceso de invasión. (5) Esta hipótesis explica la etiología de las lesiones endometriósicas, sin embargo no explica el desarrollo de la enfermedad en algunas mujeres, como en endometriosis pulmonar o en heridas de episiotomía. Uno de los dos mecanismos que pueden explicar la exitosa implantación del endometrio retrógrado en la superficie peritoneal son los defectos moleculares y anormalidades inmunológicas.

En 90% de las mujeres que presentan menstruación retrógrada hacia la superficie peritoneal, las células endometriales funcionales pasan por el proceso de fagocitosis y apoptosis, lo que en el 10% de las mujeres con endometriosis no se presenta, es decir este fenómeno inmunitario es bloqueado, lo que conduce a la adhesión, persistencia y progresión de los fragmentos endometriales hacia tejido endometriósico. En base a esto muchos estudios indican que la endometriosis está asociada a una supresión inmunológica. (6) El inicio de este rol de supervivencia esta dado principalmente por las células asesinas naturales (NK) que usualmente reconocen y destruyen células tumorales. (6). La osteoprotegerina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis inhibe la función del factor de necrosis tumoral relacionado con la apoptosis, de esta manera favorece la ausencia de la acción citotóxica de las células asesinas naturales sobre el endometrio autólogo.(3) Otro mecanismo inmunológico es la secreción de las ICAM-1 (moléculas de adhesión intracelular) que se expresan en la mayoría de las

células inmunológicas, principalmente en los leucocitos, por lo que las células ectópicas expresan más ICAM-1 que las células del estroma del endometrio.(6)

Otra hipótesis es la del sistema de los ligandos Fas-Fas cuya expresión induce apoptosis. Los macrófagos inducen la expresión de Fas por las células del estroma, en cambio los macrófagos del peritoneo en la endometriosis estimula de manera aberrante al Fas que regula la apoptosis de las células inmunológicas. (6)

El aumento de las citocinas se relaciona con la cantidad, concentración y activación de los macrófagos peritoneales, hay sobreproducción de IL-1,IL-6, IL-8, TNF- α , VGEF (factor de crecimiento vascular endotelial) y RANTES (factor expresado y liberado en células T normales y regulado al activarse), que podría deberse a un proceso inflamatorio secundario a tejido endometrial y otros restos tisulares en el peritoneo, sin embargo, este estado en el que se eleva la actividad de los macrófagos predispone a la enfermedad. Los macrófagos peritoneales expresan receptores limpiadores clase A que utilizan calcio para mediar su adhesión independiente, al examinar estudios in vitro, los macrófagos de pacientes con endometriosis, se encontró que expresan bajas concentraciones de estos receptores in situ pero su adherencia se incrementa in vitro luego de una regulación postranscripcional lo que explica la ausencia de interacción con la matriz extracelular. (5,6)

Las acciones de las citocinas dependen de la interacción con sus receptores específicos y al parecer promueven la implantación y el crecimiento del endometrio ectópico al inducir su proliferación y angiogénesis.

En las pacientes con endometriosis la respuesta inflamatoria, la inmunológica, la angiogénesis y la apoptosis está alterada en favor a la supervivencia y al recambio del tejido endometriósico.

Una vez establecido el proceso inflamatorio, el factor que promueve la persistencia y el desarrollo del tejido endometriósico es la producción de estrógenos y la estrecha relación con la producción de prostaglandinas, principalmente la PgE2 este fenómeno de crecimiento es dado por factores genéticos que inducen la sobreexpresión de genes específicos.

El exceso de estrógenos, prostaglandinas y el desarrollo de la resistencia a la progesterona se han relacionado a marcadores epigenéticos específicos que causan sobreexpresión de los receptores nucleares del factor 1 esteroideo y del receptor β de los estrógenos. Al comparar células endometriósicas con células endometriales normales se encontró que los niveles de mARN de la proteína del receptor β del estrógeno eran más altos y del receptor total de progesterona y del receptor β de la progesterona eran más bajos. (7)

La prostaglandina E2 estimula la expresión de los genes esteroideos necesarios para que las células del estroma produzcan estradiol del colesterol, principalmente el gen de la aromatasa CYP19A1 y STAR (proteína reguladora esteroideogénica), la cual es la encargada de inducir al colesterol a iniciar su biosíntesis para a la formación de estradiol. (7) La estimulación del promotor de la aromatasa II compite por la estimulación del SF-1 (factor esteroideogénico 1), se une mejor al promotor e impide la acción inhibitoria del COUP-TF (factor promotor de la transcripción ascendente de ovalbúmina de pollo), lo que sugiere producción aberrante del factor SF-1 en los casos de endometriosis. (5,7)

Citocinas, factores angiogénicos, prostaglandina E2 y el estradiol induce la expresión de COX-2 en pacientes con endometriosis y por lo tanto la producción de grandes cantidades de prostaglandina E2.

D. FISIOPATOLOGIA

La historia natural de la enfermedad es inicialmente un implante peritoneal, que luego se extiende hacia otras estructuras pélvicas, como los ovarios y las trompas. Los sitios más comunes de la endometriosis, en orden de frecuencia, son los ovarios, fondos de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero sacros, útero, trompas de Falopio, colon sigmoide, apéndice y ligamentos redondos. Con menor frecuencia se encuentra en otros sitios como vagina, cuello uterino, tabique recto vaginal, ciego, íleon, canales inguinales, cicatrices abdominales o perineales, vejiga, ureteres y ombligo.(3)

El aspecto y el tamaño de los implantes son muy variables, desde lesiones blanquecinas opacas, de coloración amarillo-marrón, ampollas transparentes de color rojizo o rojo-azul hasta una simple rugosidad en la superficie peritoneal. La endometriosis del ovario, que representa el 52% de los casos, puede presentarse como implantes superficiales o como masas pélvicas compuestas quísticas y sólidas que contienen material hemático. En la cápsula del quiste puede haber alteraciones epiteliales como hiperplasia compleja o atipias cuya importancia clínica no se ha definido. Los endometriomas son muy activos. Su contenido típicamente es líquido negro con aspecto de chocolate y se asemeja a un hematómetra. (3)

El estrógeno favorece la persistencia, crecimiento y desarrollo del tejido endometriósico mientras que las prostaglandinas y citocinas causan la fisiopatología del dolor, la inflamación y la infertilidad. La relación entre estrógenos e inflamación es por medio de una retroalimentación positiva que favorece la sobreexpresión de los genes esteroideogénicos principalmente el de la aromatasa,

sobreexpresión de la COX 2 y la producción continua de estradiol y prostaglandina E2 localmente. (7)

E. MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS EN INFERTILIDAD

La asociación entre endometriosis e infertilidad es controversial, en primer lugar porque la endometriosis y la infertilidad aún no están bien definidas. Numerosos mecanismos fisiopatológicos de la endometriosis se han relacionado con la infertilidad entre los que destacan alteración en la foliculogénesis, disfunción ovulatoria, mala calidad de los ovocitos, defectos en la fase luteínica, disminución en la fertilización y embriogénesis anormal. (8)

La endometriosis es responsable del 10% de los casos de infertilidad. La endometriosis leve o mínima presentan tasas de embarazo del 17.7% a nueve meses. Se ha informado una tasa de fecundidad de un 3% después de 12 meses en casos de endometriosis en estadio severo. (3) La tasa mensual de fecundidad en parejas con diagnóstico de endometriosis e infertilidad es de 2 a 10% por mes. (8)

Se ha visto que las mujeres con endometriosis tienen una baja tasa de desarrollo folicular y el tamaño del folículo dominante es menor que en mujeres sin la enfermedad, sin embargo hay estudios que han demostrado que la duración de la fase folicular y el desarrollo del folículo dominante no tienen relación con la endometriosis, (8) por lo que aún existe controversia del mecanismo fisiopatológico.

La evidencia hoy en día sugiere que la calidad del embrión asociada a la endometriosis está relacionada con la mala calidad de los ovocitos, a causa de un desarrollo alterado por el proceso inflamatorio que causan las altas concentraciones de citocinas.(9) Resultados de varios estudios reportan que principalmente la IL-1 β , IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) están elevados en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis, las cuales se difunden en los folículos de los ovarios por medio de mecanismos parácrinos alterando la maduración del ovocito. También se han visto elevadas en las células de la granulosa, en especial el factor de necrosis tumoral α y la IL-10, la función apoptótica y gametotóxica aumenta y el ciclo celular de las células de la granulosa se mantienen en fase G0, por lo que se altera la maduración, calidad del ovocito, ovulación y la implantación. (10) El estrés oxidativo en las células de la granulosa destruye la membrana celular por la vía de la peroxidación de los lípidos, aumentando la permeabilidad de la membrana, alterando su integridad, inactivando enzimas y causando daño estructural de DNA y por ende la calidad del ovocito se ve alterada.(8)

Como ya se mencionó antes la endometriosis está asociada a un ambiente con cambios inflamatorios en el líquido folicular y peritoneal. El aumento de los linfocitos B, células asesinas naturales, monocitos, macrófagos, TNF α así como la disminución del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el líquido folicular se ve relacionado con la calidad del embrión y en las tasas de implantación.(8)

Las citocinas secretadas por el ovario inducen cambios en las enzimas de las vías de los esteroides. Se disminuye la actividad de la aromatasa principalmente por la IL-6 en los folículos preantrales, lo que disminuye los niveles de estradiol en el folículo y la capacidad de fecundación. (8) Sin embargo en el tejido endometriósico la actividad de la aromatasa está aumentada lo que causa la proliferación y crecimiento de la endometriosis.

Los niveles de LH se ven alterados por el factor atenuante de las gonadotropinas, un péptido en el líquido folicular de los folículos primarios, el factor atenuante de las gonadotropinas disminuye la capacidad del estradiol para sensibilizar a la hipófisis a secretar GnRH, por lo tanto disminuye la LH y por consecuencia la ovulación.(8)

En el líquido peritoneal el factor de necrosis tumoral α produce la activación de linfocitos, macrófagos y células asesinas naturales, aumentando la actividad de las prostaglandinas por parte del tejido ectópico y causando inflamación, esto promueve la adherencia del tejido al peritoneo. El VEGF induce la angiogénesis, lo que induce la formación de fibrina en la cavidad peritoneal y la aparición de adherencias. Los niveles elevados de la IL-1 e IL-6 en el líquido peritoneal afecta a la motilidad de los espermatozoides. (8)

La función espermática también se ve alterada por el estrés oxidativo que produce la reacción inflamatoria por parte de los macrófagos en el líquido peritoneal, ya que aumenta la peroxidación de los lípidos que como ya se mencionó antes, altera la permeabilidad, integridad y la inactivación enzimática de la membrana del espermatozoide. El factor de necrosis tumoral α al igual que en los ovocitos estimula la apoptosis disminuyendo el potencial de fecundar. (8)

El mecanismo por el cual la implantación y la tasa de embarazos esta disminuida en la endometriosis, aún no está bien definida, se ha propuesto mecanismos relacionados con disminución de moléculas de adhesión como la $\alpha v \beta 3$ integrina, así como la alteración en la expresión de genes encargados de aumentar la receptividad del endometrio por el ovocito fecundado. (8)

Los genes Hoxa10/HOXA10 se encargan de la transcripción de la embriogénesis del epitelio, estroma y músculo del útero, se expresa en el epitelio y

en el estroma del endometrio por estímulo de las hormonas esteroideas durante todo el ciclo menstrual, en especial aumenta su expresión durante la fase secretora intermedia, mejor conocida como la ventana de implantación, los estrógenos y la progesterona se unen a sus respectivos receptores y activan la transcripción de HOXA10, que regula la diferenciación celular del endometrio, aumentando la receptividad del embrión y por lo tanto la implantación. (11) La localización de las lesiones endometriósicas se relacionan con las estructuras Müllerianas por lo que se asume una mayor relación entre el desarrollo embrionario de los conductos de Müller, la endometriosis y HOXA10. En las mujeres adultas los HOXA10 se expresan de preferencia en el estroma del endometrio, los niveles siempre son más altos que en las glándulas endometriales, así como también en el endometrio eutópico y ectópico de las mujeres fértiles e infértiles. (11) Se ha demostrado la presencia de endometriosis en un 11% en fetos humanos femeninos a las dieciséis semanas de gestación, con una prevalencia similar al de la población general adulta (10%). (12) La asociación de los genes HOXA10 con la infertilidad en pacientes con endometriosis es la diferenciación celular de células endometriósicas en sitios correspondientes a la organogénesis de los conductos de Müller y disminución en la receptividad endometrial durante la implantación. (11). Los HOXA10 también reprimen la expresión del gen EMX2, el cual se expresa en el endometrio y ejerce acción antiproliferativa. Ambos son necesarios para la implantación del embrión. (11)

En resumen las pacientes con endometriosis expresan anormalidades en la fase secretora del endometrio que causan alteraciones en la implantación, como disminución en la regulación de la progesterona y sus receptores, alteraciones en la glicodelina A, la osteopontina, el receptor 3 del ácido lisofosfatídico y la disminución en la metilación de los genes HOXA10. (11)

F. CUADRO CLINICO

El sistema inmune puede desempeñar un papel determinante en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Estas mujeres tienen tasas más altas de enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, alergias y asma. (5)

La dismenorrea secundaria progresiva, es el síntoma más común, aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes sintomáticas experimentan dolor pélvico o dismenorrea. El dolor comienza antes de la menstruación y continua durante el sangrado, puede estar acompañado de dispareunia, disuria o disquecia, el dolor puede estar irradiado a regiones musculoesqueléticas como flancos y cadera. (1) El segundo síntoma más común es la infertilidad con una tasa mensual de fecundidad similar a la infertilidad inexplicable de 0.02 a 0.10,

principalmente aquellas pacientes con endometriosis moderada y severa, ya que presentan adherencias y modificaciones de la anatomía pélvica, lo que causa alteraciones en la unión del espermatozoide con el óvulo o dificultad en el transporte del cigoto. (1) Por otra parte, muchas mujeres con endometriosis son completamente asintomáticas. No existe relación entre el cuadro clínico con la severidad de la enfermedad. (1)

El tipo de lesiones dificulta que en la exploración física sean visibles o palpables. El tacto vaginal bimanual ayuda a localizar dolor e induración en el fondo de saco posterior o en el septum vaginal. Se pueden palpar nódulos a lo largo de los ligamentos uterosacros o en el fondo de saco de Douglas especialmente si se explora posterior a la menstruación.

Existen síntomas poco comunes como estreñimiento, rectorragia o hematuria si la endometriosis afecta el intestino o la vejiga. Dolor en heridas quirúrgicas de cesáreas o episiotomías. Más raro puede haber endometriosis en sitios distantes como pulmón e incluso cerebro.

G. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser un problema en algunas mujeres con endometriosis, al momento no existe un método, simple, seguro, no invasivo para confirmar el diagnóstico. La sintomatología, la exploración física y estudios complementarios suponen el diagnóstico, sin embargo la visualización directa de las lesiones por laparoscopia o en raras ocasiones por laparotomía confirma el diagnóstico. (14) En el estudio histopatológico se identifica la presencia de estroma y glándulas endometriales, así como fibrosis e infiltración de hemosiderina en los macrófagos. (1)

La resonancia magnética es el estudio de imagen que mejor identifica lesiones endometriósicas, sin embargo carece de sensibilidad y especificidad en la detección de implantes pequeños y adherencias. Se utiliza para seguimiento posterior a tratamiento médico. Tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 78% en detectar implantes endometriósicos y una sensibilidad del 90% a 92% con una especificidad del 91% a 98% para los endometriomas. (1)

Los endometriomas muchas veces se confunden con tumores malignos de ovario por ultrasonido, ya que ambos presentan imágenes heterogéneas, grosor de la pared, aparentes septos y vascularización. Sus beneficios son el costo-beneficio, accesibilidad y fácil uso,(1) por lo que el ultrasonido transvaginal representa el primer estudio de imagen para evaluar una masa anexial con posibilidades de ser un endometrioma.

Los biomarcadores séricos para endometriosis también son herramientas diagnósticas no invasivas, el más conocido y estudiado es el marcador tumoral Ca 125. Algunos autores han encontrado que es un marcador que se relaciona con lesiones endometriósicas activas, también ayuda en el seguimiento, progresión y recurrencia de la enfermedad posterior al tratamiento. La sensibilidad como estudio preoperatorio es muy baja, pero niveles muy altos predicen estadios muy avanzados. (1) La sensibilidad es de un 79% versus 44% cuando hay presencia de endometriomas y cuando no los hay. (16)

Otros marcadores bioquímicos son IL6, factor de necrosis tumoral, interferón gamma, IGF-1, moléculas intercelulares de adhesión (ICAM-1), glicoproteínas, inmunoglobulinas, anticuerpos, otras citocinas, en fin una gran diversidad de marcadores séricos que se han estudiado en pacientes con endometriosis. Las mujeres con enfermedad peritoneal, tiene diferentes niveles de biomarcadores en comparación con mujeres que presentan endometriosis rectovaginal o endometriomas. (16)

Para el diagnóstico es necesario utilizar múltiples biomarcadores, en vez de uno solo. Se han realizado estudios con un análisis multivariado de cuatro biomarcadores principales, Ca 125, anexina V, VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), ICAM 1 o glicodelina, para el diagnóstico de endometriosis no detectado por ultrasonido con una sensibilidad del 81-90% y especificidad del 63- 81%. (15)

El uso de técnicas moleculares como la proteómica, ha ayudado a que se identifiquen más de 13 diferentes proteínas que se expresan en sangre de mujeres con endometriosis, usando electroforesis y midiendo los picos séricos con una sensibilidad del 88% y 86% de especificidad. El costo y el tiempo de estudio han limitado su uso. (16) Se espera que la genómica y la proteómica en un futuro desarrolle un panel de moléculas que realicen un diagnóstico oportuno con el fin de identificar quien necesita un procedimiento laparoscópico o un tratamiento médico. (16)

CLASIFICACION

Lockyer en 1918 trato de clasificar la endometriosis por su localización anatómica en base a las descripciones de la enfermedad propuestas por von Rokitansky, Thomas Stephen Cullen y Johannes Pfannenstiel. En 1973 Acosta et al., introduce una nueva clasificación que hace referencia entre endometriosis externa, interna y extragenital. Finalmente en 1979 la Sociedad Americana de Fertilidad introduce una clasificación que después de varias modificaciones en 1985 y posteriormente en 1997 por la Sociedad Americana para la Medicina

Reproductiva, divide a la endometriosis en leve, mínima, moderada y severa. (13) La clasificación se basa en la profundidad de la invasión, bilateralidad, infiltración al ovario, adherencias e invasión a fondo de saco posterior y el color de las lesiones. La puntuación va de 1 a 16 para casos leves, 16 a 40 para casos moderados y mayor de 40 para casos severos. Este sistema de clasificación está establecido para predecir las posibilidades reproductivas y no se correlaciona el grado de severidad con el cuadro clínico. (1)

La clasificación alemana de ENZIAN es otra forma de clasificar a la endometriosis, se toma en cuenta la infiltración de las lesiones endometriósicas así como la localización en otros órganos, como el intestino, ureteros, vejiga y a otros órganos, sin embargo no toma en cuenta los grados de severidad. (13)

H. TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento depende de la evaluación de cada paciente, si es el dolor pélvico crónico, la infertilidad o ambos, al inicio se debe considerar el tiempo de evolución, una escala del dolor y si es necesario un tratamiento médico o quirúrgico. (17)

El tratamiento médico está basado en producir un pseudo-embarazo, un pseudo-estado menopáusico o anovulación crónica para evitar la alteración hormonal y crear un ambiente subóptimo para mantener o inhibir el crecimiento de la endometriosis. (17)

El danazol, un isoxazol derivado de la 17α -etinilttestosterona, causa anovulación, no se produce el pico de LH, inhibe múltiples enzimas en la síntesis de los esteroides, aumenta la concentración de testosterona. Se recomiendan dosis de 600 a 800 mg diarios, sin embargo los efectos adversos son poco tolerados, como hirsutismo, cambios en el estado de ánimo, voz grave,, alteraciones en el perfil lipídico, muchas veces efectos irreversibles para la paciente.(17) No es muy recomendado y su uso ha disminuido considerablemente.

Las progestinas son usadas frecuentemente, causan decidualización y atrofia del endometrio. Efectos adversos incluyen sangrado uterino anormal, nausea, congestión mamaria, retención de líquidos, y depresión. Afortunadamente estos signos y síntomas desaparecen al suspender el tratamiento. La progestina más usada es la medroxiprogesterona a una dosis de 20 mg a 30 mg por día durante seis meses. (17) Las nuevas generaciones de progestinas tienden a ser más específicas, se unen al receptor de progesterona, presentando mejor tolerancia. (18) El dienogest pertenece a la familia 19-norprogestina, se une al receptor de progesterona. Tiene propiedades antiandrogénicas, no produce alteraciones en el perfil lipídico ni en los

carbohidratos. Su eficacia en la endometriosis es producir un ambiente hipoestrogénico. La dosis es de 0.5 mg a 3mg al día durante tres meses. En estudios comparativos se ha visto que el dienogest también tiene efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antiangiogénicos. (19)

La gestrinona (etilnorgestrona), es un antiprogestágeno que disminuye en un 50% la concentración sérica de estradiol y la concentración de la hormona fijadora de esteroides sexuales. Se administra a una dosis de 5mg a 10 mg por semana, diario o dos a tres veces a la semana. Produce efectos androgénicos que pueden ser irreversibles y antiestrogénicos. (17)

La combinación de estrogénos y progesterona se han utilizado por más de 40 años, disminuyen el tiempo de sangrado, la dismenorrea y sirve como anticonceptivo en aquellas pacientes que no desean por el momento embarazo. No hay evidencia que un anticonceptivo oral sea más efectivo que otro. (17)

Los agonistas de la GnRH producen un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico, el hipoestrogenismo causa atrofia y amenorrea. Se puede administrar vía intranasal, subcutánea o intramuscular, con una frecuencia de dos veces por semana en caso de que sea administración intranasal o cada tres meses por seis meses. Los efectos adversos son sangrado uterino anormal, bochornos, atrofia vaginal, disminución de la libido, congestión mamaria, insomnio, depresión, irritabilidad, fatiga, cefalea, osteoporosis, piel seca. (17)

El tratamiento médico también incluye disminución del dolor pélvico crónico, los antiinflamatorios no esteroideos, disminuyen la producción de prostaglandinas en los implantes endometriósicos. La cirugía también puede ayudar a disminuir el dolor ya sea por ablación o resección de los nervios uterosacros o la neurectomía presacra. (17)

El tratamiento quirúrgico consiste en remover la lesión endometriósica y restaurar la anatomía, el acceso es por laparoscopia. (17) Las técnicas laparoscópicas incluyen la escisión completa del implante, así como la electrofulguración o vaporización por láser de las lesiones. La resección completa de un endometrioma es mejor que la ablación o el drenaje por la recurrencia, sintomatología y pronóstico reproductivo. (1)

Posterior al tratamiento laparoscópico existe una distribución equivalente entre las pacientes con algunas que aumentan de estadio en un 31%, algunas sin cambios 32%, o las que mejoran en un 38%, esto significa que dos tercios de las mujeres con endometriosis, la enfermedad puede persistir o progresar.(1)

El tratamiento para endometriosis incluye técnicas quirúrgicas y médicas cuyo objetivo es la citoreducción o la citosupresión. La endometriosis tiende a progresar o recurrir posterior a un procedimiento quirúrgico o tratamiento médico supresor. (6) Para las mujeres con endometriosis con dolor los anticonceptivos orales junto con un antiinflamatorio no esteroideo se considera la primera opción. Si esta falla los agonistas de GnRH están indicados, de preferencia si son combinados con estrógenos y progesterona. Si se considera que es necesaria la laparoscopia para confirmar o reevaluar el diagnóstico está indicada para eliminar todo foco endometriósico visible. Posteriormente se debe de continuar con agonistas de GnRH en combinación con estrógenos y progesterona. (17)

El tratamiento para la infertilidad incluyen las técnicas de reproducción asistida, en estadios leve y moderado se considera el uso de los inductores de la ovulación con clomifeno o gonadotropinas, y en estadios severos, estimulación ovárica controlada en combinación con inseminación intrauterina, y técnicas avanzadas como fertilización in vitro o transferencia de gametos. (17)

II. ANTECEDENTES

Recientemente, Tokushige y colaboradores reportaron la presencia de fibras sensoriales nerviosas finas tipo C, no mielinizadas en la capa funcional del endometrio de mujeres con endometriosis, a través de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo policlonal pan-neuronal (PGP 9.5), en contraste, estas fibras nerviosas no fueron detectadas en pacientes sin endometriosis. La sensibilización o activación de estas fibras a través de mediadores de la inflamación, podría explicar parcialmente el dolor asociado a la endometriosis. También recientemente se ha reportado la presencia de fibras nerviosas endometriales tipo C, en pacientes con adenomiosis.

III. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de certeza de endometriosis pélvica, puede tardar de 6 a 10 años en llevarse a cabo, lo que ante una enfermedad que tiende a ser progresiva y recidivante, representa por un lado, la continuidad del dolor por largo plazo, un tratamiento empírico, un deterioro en la calidad de vida y por otra parte un riesgo para la función reproductiva que puede llegar a ser severamente afectada.

Contar con un método confiable de diagnóstico sería de gran ayuda en la toma de decisión para efectuar una cirugía laparoscópica, llevando al procedimiento, de forma oportuna, a las pacientes con alto riesgo de tener endometriosis y evitar el procedimiento en aquellas con baja posibilidad de tenerla.

Desde este contexto, el evaluar la frecuencia de la presencia de estas fibras nerviosas tipo C en pacientes con endometriosis sería de gran utilidad clínica en el diagnóstico y tratamiento oportunos, además de contar con un método de diagnóstico no invasivo de bajo costo y de alta precisión.

IV. OBJETIVO

Determinar la frecuencia de fibras nerviosas endometriales en pacientes con endometriosis que son sometidas a laparoscopia evaluativa, como parte del protocolo diagnóstico.

V. HIPÓTESIS

Confirmar la presencia de las fibras nerviosas tipo C en la capa funcional de pacientes con endometriosis.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Es un estudio clínico transversal, comparativo, doble ciego, prospectivo.

Universo de estudio

Pacientes con el diagnóstico de endometriosis, del servicio de Ginecología del Hospital Español durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo del 2011 al 28 de febrero del 2013 y que acepten voluntariamente participar a través de carta de consentimiento informado.

Criterios de inclusión:

- Mujeres en edad reproductiva (18 a 38 años).
- Diagnóstico de endometriosis.
- Pacientes que sean sometidas a laparoscopia, como parte del protocolo diagnóstico. Sin tratamiento hormonal previo.
- Pacientes que acepten participar a través de carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con sospecha de embarazo.
- Pacientes con información clínica incompleta.

Descripción del estudio

Como parte del protocolo en todas las pacientes se realizó;

Historia clínica completa.

Laparoscopia.

En todas las pacientes incluidas como parte del protocolo se efectuó laparoscopia evaluativa. En las pacientes en las que se visualizaron lesiones endometriósicas, éstas se clasificaron de acuerdo a la AFS (American Fertility Society 1979) y de la misma manera se describieron los hallazgos observados.

Biopsia de Endometrio.

En todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el procedimiento laparoscópico se efectuó biopsia endometrial, utilizando cánula de Novack.

Inmunohistoquímica:

El estudio de inmunohistoquímica se realizó en la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de México en los laboratorios de posgrado. Las personas que realizaron este análisis no conocían los resultados del procedimiento laparoscópico.

El tejido endometrial obtenido inmediatamente se fijó en paraformaldehído al 4%, para posteriormente ser incluido en parafina. De cada bloque de parafina se realizaron cortes de 4µm y fueron montados en laminillas de vidrio. Posteriormente se realizó desparafinación en estufa a 60° en un lapso de 30 minutos. Se colocaron las laminillas en xilol durante cinco minutos dos veces, hidratadas gradualmente en alcohol etílico al 100%, 96%, 90%, 80% por tres minutos en cada cambio, agua destilada durante tres minutos y finalmente en PBS x1 tres minutos. Se preparó 2.94 g de citrato de sodio en 1 litro de agua destilada con un pH 6. Se hirvieron las muestras en esta solución y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Se colocaron las laminillas en PBS x1 durante cinco minutos. Para bloquear la actividad de peroxidasa endógena las laminillas se colocaron durante 30 minutos en una solución acuosa de peróxido de hidrogeno al 3% y posteriormente se lavaron en agua destilada durante 5 minutos. Se cerco el tejido con lápiz de cera. Se colocó en tritón 1% en PBS por quince minutos en cámara húmeda. Se cambió a solución de PBS x1 por 10 minutos. Se realizó bloqueo con albúmina 1% en PBS por dos horas en cámara húmeda. Se adiciono el anticuerpo primario toda la noche a 4°C. Posteriormente se lavó cuatro veces con PBS durante cinco minutos cada vez. Se adiciono el anticuerpo secundario biotinilado durante una hora a temperatura ambiente. Se realizó lavado cuatro veces con PBS. Se adiciono el complejo avivina-biotina/peroxidasa por una hora y se cubrió con aluminio. Se realizó lavado cuatro veces cinco minutos cada uno. Se revelo con diaminobencidina durante 6 minutos. Se lavó con agua destilada por escurrimiento con piseta en un vaso de precipitados con cloro. Se enjuago con agua destilada una vez en vaso Coplin. Las laminillas fueron contrateñidas durante un minuto en hematoxilina, lavadas con agua de la llave y deshidratadas en alcoholes graduales (70%, 95% y etanol absoluto) y sumergidas en 3 cambios de xileno antes de ser adheridas a los cubreobjetos utilizando permount. La evaluación de la expresión se realizará contando el porcentaje de células positivas utilizando un método semicuantitativo previamente descrito

Se debe aclarar que en laparoscopia los cirujanos eran expertos en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico laparoscópico de la endometriosis, siempre se realizó estudio histopatológico de las lesiones endometriósicas y que los cirujanos estuvieron siempre ajenos al análisis inmunohistoquímico de las muestras de endometrio.

Aspectos Éticos.

Consentimiento informado verbal y carta de aceptación firmada por los sujetos, de acuerdo a la norma institucional.

El estudio no contraviene aspectos éticos, ni atenta contra la integridad física, mental o moral de las participantes. Por lo tanto procede de acuerdo a las normas nacionales e internacionales en materia de investigación biomédica en seres humanos.

No se modificaron las normas institucionales establecidas en el estudio y manejo de las pacientes infértiles y endometriosis pélvica durante el desarrollo de este protocolo de investigación clínica.

VII RESULTADOS

Se tomaron en total 28 biopsias de endometrio durante el periodo comprendido del 1 de marzo del 2011 al 28 de febrero del 2013, de las cuales solo se le hicieron prueba de inmunohistoquímica en 19 muestras, debido a que la cantidad de tejido fue insuficiente para realizar la técnica. Se realizaron tres sesiones de dos días para la inmunohistoquímica con el anticuerpo PGP 9.5, de las 19 muestras en ninguna fue posible detectar fibras nerviosas tipo C, es decir, en ninguna de las laminillas fue posible visualizar la tinción del anticuerpo PGP 9.5. Las 19 muestras correspondieron a 9 pacientes del grupo control y 10 mujeres con endometriosis confirmada por laparoscopia y estudio histopatológico.

El promedio de la edad fue de 35.5 años, del grupo con endometriosis se clasificaron de acuerdo con la Sociedad Americana de Fertilidad, dos pacientes tuvieron endometriosis leve, cinco con endometriosis moderada y tres con endometriosis severa. Tres pacientes ya contaban con el diagnóstico de endometriosis previamente por laparoscopia, inclusive fueron las que tuvieron procesos adherenciales con endometriosis severa. Los hallazgos laparoscópicos que presentaron, fueron en dos casos endometriomas, siete casos se les encontraron focos endometriósicos en fondo de saco de Douglas, ligamentos útero-sacros, ligamento ancho, y en dos casos resección de endometrioma con electrofulguración de focos endometriósicos en fondo de saco de Douglas. En los casos de endometriosis severa todas presentaron procesos adherenciales severos. De las siete pacientes con sospecha de endometriosis en todas se le diagnosticaron lesiones endometriósicas al momento de la laparoscopia, posteriormente fue confirmada por reporte histopatológico.

En el grupo control siete pacientes presentaron diagnóstico de miomatosis uterina, de las cuales cuatro fueron de medianos elementos y tres de grandes

elementos, un caso de cistoadenoma seroso y un caso de adenomiosis confirmados por reporte histopatológico. En los hallazgos laparoscópicos a cuatro pacientes se les realizó histerectomía total laparoscópica, a dos miomectomía laparoscópica, un caso de resección de quiste de ovario por laparoscopia y a dos casos se les realizó miomectomía laparoscópica e histeroscopia.

A la revisión de la historia clínica de las pacientes con endometriosis se encontró que el principal síntoma fue dismenorrea incapacitante, tres refirieron dispareunia, dos casos de infertilidad, dos casos con sangrado uterino anormal. Nueve mujeres fueron nuligestas, un caso con una historia de aborto previo. En cuanto al tratamiento de las diez pacientes siete fueron tratadas con agonistas de GnRH por tres meses, dos con agonistas de GnRH por tres meses y posteriormente con dienogest y un caso con agonistas de GnRH por un mes y etinilestradiol/ drospiridona. Posterior a la cirugía, siete pacientes refirieron notable mejoría de la dismenorrea, dos pacientes continuaron con dismenorrea, ambas con endometriosis severa y proceso adherencial severo, y un caso con disquizea, estreñimiento y dismenorrea, esta paciente a la laparoscopia se encontró un proceso adherencial severo a intestino. En los dos casos de infertilidad la edad y el antecedente de endometriosis fueron las causas así como en un caso el factor masculino, a las dos se le propusieron ciclos de fertilización in vitro sin resultados favorables, uno aceptó la ovodonación como último método terapéutico. Tres pacientes se embarazaron, dos fueron de término por vía abdominal y el otro caso termino en aborto de once semanas de gestación con legrado uterino instrumentado.

VIII. DISCUSIÓN

En ninguna de las muestras de endometrio de nuestro estudio se detectó las fibras nerviosas tipo C, varios estudios hechos por Tokushige et al., han demostrado la detección de fibras nerviosas tipo C con el anticuerpo PGP9.5 en la capa funcional y en la capa basal del endometrio, miometrio y en las lesiones endometriósicas de mujeres, en promedio las fibras nerviosas se detectaron en un 50-60% en el campo de la muestra, tomando en cuenta que la distribución no fue homóloga en todo el endometrio. Se calculó una especificidad del 83% y una sensibilidad del 98%. (20) Connall et al., realizó un estudio similar donde de 47 pacientes con endometriosis confirmada por estudio histopatológico solo 9 (19.1%) fueron positivas a las fibras nerviosas tipo C. Connall menciona posibles factores que pudieron interferir en los resultados, como la cantidad de muestra de la biopsia y el sitio en la cavidad uterina donde se toma la biopsia de endometrio. Se menciona también que los tratamientos hormonales disminuyen la densidad de las fibras nerviosas. (21) En otro estudio chino realizado por Zhang et al., el anticuerpo PGP9.5 fue positivo a las fibras nerviosas tipo C en la capa funcional de mujeres con endometriosis con síntomas de dolor y negativo en mujeres con endometriosis sin dolor (22). También Zhang demostró, que la densidad de las fibras nerviosas tipo C es directamente proporcional a la severidad del dolor. En nuestro estudio todas las pacientes con endometriosis en la historia clínica presentan dismenorrea incapacitante y sin embargo la detección de las fibras

nerviosas tipo C fue negativa. Ninguna estaba bajo tratamiento previo hormonal. Al intentar comprender las diferencias entre los resultados de nuestro estudio con los de otros autores, analizamos cuidadosamente el diseño y la metodología utilizada en estas investigaciones previas y concluimos que posiblemente las principales diferencias en los resultados dependieron de la toma de la muestra de la biopsia, que fue realizada con una cánula Pipelle en esas investigaciones, proporcionando una muestra condensada e integral del tejido y que en nuestro trabajo fue tomada con cánula de Novak, que quizá produjo una muestra más dispersa y traumatizada del tejido, la muestra al observarse al microscopio se ve distorsionada, no se visualizan bien la contigüidad de las glándulas y el estroma del endometrio. Por otro lado, ésta vez fue la primera ocasión en que se realizó la técnica de inmunohistoquímica para anticuerpo PGP9.5 en el laboratorio de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de México y es posible que algunas deficiencias técnicas con la técnica original haya producido defectos para la detección de fibras nerviosas tipo C en el endometrio. Al realizar la inmunohistoquímica se observó deficiencias al contrateñir las laminillas y al deshidratar el tejido en alcoholes graduados interfiriendo en la reacción del anticuerpo PGP9.5.

En el estudio encontramos que en el grupo de las pacientes con endometriosis el diagnóstico fue confirmado por laparoscopia y posteriormente por histopatología, en los tres casos de las pacientes con diagnóstico previo, la laparoscopia se realizó con fines terapéuticos, por lo que la laparoscopia sigue siendo el método diagnóstico terapéutico de primera elección. El dolor mejoró notablemente en el 70% de las pacientes posterior al tratamiento quirúrgico y médico con antagonistas de GnRH, en comparación con la literatura, el tratamiento médico-quirúrgico mejora en un 70% a 80%. En los tres casos que no mejoró el dolor las pacientes presentaban procesos adherenciales severos, lo que significa que entre más oportuno sea el diagnóstico es menor el estadio y por lo tanto mejor pronóstico de la sintomatología y futuro reproductivo.

XI. CONCLUSION

En nuestras manos no fue posible la detección de las fibras nerviosas tipo C, observamos algunos problemas técnicos que posiblemente fueron los responsables de los resultados. Es necesario ampliar la investigación prestando especial atención a éstas diferencias técnicas para intentar replicar los resultados obtenidos en las investigaciones previas que sirvieron de antecedente para nuestro trabajo.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Yen and Jaffe's. Reproductive endocrinology. Strauss. Barbieri. 6 ed.
2. Velázquez Cornejo, G. en; 57,481,307 mujeres mexicanas. Rev Mex Reprod 2011; 3(4): 139-141
3. Restrepo Cano, GA. En: Endometriosis e infertilidad. Iatreia.vol.25 (1):31-41 enero-marzo 2012
4. Van del Linder,P.J.Q, en; Theories on the pathogenesis of endometriosis. Hum. Reprod. 1996 11(suppl3) 53-65
5. Ayala Yáñez, R., Mota Gonzalez, M., Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). Ginecol Obstet Mex 2008; 76(9):549-57
6. Lebovic, D., et al. en: Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril vol. 75,No.1, January 2001
7. Bulum, S.E., en: Mechanisms of disease Endometriosis. N. Engl J Med 360;3 January 15, 2009
8. Gupta, S MD., et al., en: Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril vol.90 No. 2, August 2008.
9. Bergqvist, A., Hooghe T.D., en: Mini symposium on pathogenesis of endometriosis and treatment of endometriosis –associated subfertility. Hum Repr. Vol.8, No. 1 pp. 79-83,2012
10. Carlberg, M., et al; en: Elevated expression of tumor necrosis factor α in cultures granulose cells from women with endometriosis. Hum Repro vol 15 no6. Pp. 1250-1255, 2000.
11. Zanatta, A., et al; en: The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. J Assist Reprodu Genet (2010) 27:701-710.
12. Signorile, PG., et al; Ectopic endometrium in human fetus is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predispose to cancer. J Exp Clin Cancer Res 2009;28-49.
13. Dietmar, H., et al; en: Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation classifications of endometriosis on the basis of our patient population. Fertil Steril vol95 1574-1578.
14. Moamar, A.F., et al; en: A pilot study to evaluate the relative efficacy of endometrial biopsy and full curettage in making diagnosis of endometriosis by the detection of endometrial nerve fibers. Am J Obstet Gynecol 2007;197:578.e1-578.e4

15. Vodolazkaia , A., et al; en: Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Hum reprod. 2012 Sep. 27(9): 2698-711.
16. May K.E., et al; en: Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum reprod, vol 16. No 6 pp 651-674, 2010
17. Olive, E., Pritts, E., . en: Treatment of endometriosis. N Engl J Med, Vol, 345, No 4 July 26, 2001
18. Gerlinger, c,. Treatment of endometriosis in different ethnic populations; a meta-analysis of two clinical trials. BMC Women`s Health 2012
19. Schindler, A., en: Dienogest in long-term treatment of endometriosis. International Journal of Women`s Health 2011:3.
20. Tokushige n., et al., en: Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibers in an endometrial biopsy: a double blind study. Hum Reprod Vol.24 No 12 3019-3024, 2009.
21. Connull L., et al., en: Is the detection of endometrial nerve fibers useful in the diagnosis of endometriosis?. Int J Gynecol Pathol Vol. 32 March 2013
22. Zhang X, et al., en: Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids. Fertil Steril 2009; 92: 1799-1801.