

# Endometriosis

Dr Arturo López Monsalvo\*, Dr Ricardo Adame Pinacho\*\*

\*Médico Residente del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

\*\*Médico Adscrito a la Subdirección de Ginecología y Obstetricia

## INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial funcionantes fuera de la cavidad uterina, con ciertas características que lo hacen funcionalmente similar al tejido endometrial presente dentro del útero.<sup>(1,2)</sup> Estimaciones generales indican que la endometriosis es la entidad mas frecuentemente diagnosticada en ginecología y una de las condiciones quirúrgicas mas comunes en mujeres jóvenes.<sup>(2)</sup> Otros estudios revelan que es la tercera causa ginecológica de hospitalización en los Estados Unidos.<sup>(3)</sup>

## HISTORIA

La primera descripción de esta enfermedad fue dada por Russell en 1888, quien publicó un caso de “endometriode” del ovario con invasión extraovarica. Martin en 1891 explicó la presencia de un adenoma del ligamento redondo sobre la base de una inclusión de restos de conductos Wolffianos. Pick en 1896, publicó un caso en el que encontró tejido endometrial normal, desarrollado en el ovario. En el mismo año Von Reckilinghausen emitió una teoría “wolfiana” para explicar el desarrollo de tejido de endometrio en la pared uterina. A principios del siglo XX Ivanoff propuso la teoría de la metaplasia para explicar la endometriosis extrauterina por transformación del epitelio peritoneal. Esta teoría fue defendida posteriormente por Robert Meyer. Waldeyer pensó en 1870 que la endometriosis ovárica tenía su origen en la invasión del estroma ovárico por su epitelio superficial y Whittrige Williams apoyó esta teoría al comprobar la existencia de epitelio cilíndrico en la superficie del ovario de adultos. En su trabajo original Russell atribuyó la presencia de tejido endometrial en el ovario a inclusiones de restos müllerianos y esta teoría encontró decidido apoyo en los trabajos de Janney en 1922, y de Blair en 1923. En 1921 Sampson emitió su teoría de la implantación y en 1925 este mismo autor demostró la posibilidad de la invasión por embolia y contigüidad.<sup>(4)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil determinar la prevalencia de la endometriosis pues muchas pacientes no son sometidas a estudio laparoscópico ante la sospecha clínica de endometriosis y nos vemos forzados a extrapolar los datos demográficos de varios subgrupos de mujeres sometidas a laparoscopia o laparotomía.<sup>(2)</sup>

Cerca de 1.7 a 5.6 millones de mujeres norteamericanas tienen endometriosis y aproximadamente 400,000 histerectomías son realizadas anualmente por esta enfermedad.<sup>(2)</sup>

La prevalencia del diagnóstico varía de acuerdo al modo en el cual se realizó el diagnóstico teniendo los siguientes datos.<sup>(3)</sup>

- La prevalencia de mujeres con endometriosis como hallazgo durante la esterilización quirúrgica tiene un rango entre 2% al 18%.
  - La prevalencia en mujeres con infertilidad reportan rangos de entre 5% al 50%.
  - La prevalencia en mujeres que ingresan al hospital por causa de dolor pélvico es del 5% al 21%.
  - La prevalencia en adolescentes con dismenorrea severa es de aproximadamente 50%.

- La prevalencia en mujeres premenopáusicas es del 50%.
- No se han publicado información sobre prevalencia de endometriosis en necropsias realizadas en ningún rango de edad.

Se desconoce en general el costo anual en salud asociado a la endometriosis, sin embargo se piensa que este es elevado ya que el estándar de oro para el establecimiento del diagnóstico es por laparoscopia (o laparotomía). Esta enfermedad en general es más común hacer el diagnóstico en mujeres que se encuentran en edad reproductiva y el periodo de tiempo aproximado para establecerlo es en Estados Unidos en promedio 11.7 años contra 8 años en el Reino Unido. Sin embargo otros artículos de revisión norteamericanos reportan la confirmación del diagnóstico en promedio seis años o más, debido a la variabilidad de los signos y síntomas así como la confusión con otros diagnósticos.<sup>(3,5)</sup>

## INCIDENCIA EN MÉXICO

Un estudio retrospectivo transversal, descriptivo no controlado en el servicio de Biología de la Reproducción Humana de un Hospital de Ginecología y Obstetricia del Seguro Social se encontró una incidencia de endometriosis del 34.5% en mujeres con diagnóstico de infertilidad primaria y secundaria, en el periodo de un año, en una muestra de 197 pacientes.<sup>(6)</sup> Las conclusiones del estudio sobre la incidencia de la endometriosis en pacientes infértiles y la edad de manifestación coincidieron con lo reportado en la bibliografía, encontrándose endometriosis leve en el 50% de los casos y siendo el sitio más afectado el fondo de saco de Douglas.<sup>(6)</sup>

En el Instituto Nacional de Perinatología de acuerdo a los resultados de los anuarios estadísticos consultados entre el 2001 y 2005 se realizaron 2,636 laparoscopías de las cuales 2129 fueron diagnósticas y tan sólo 507 de tipo quirúrgicas. En este mismo periodo de tiempo se reportan 1,172 casos de endometriosis.<sup>(7)</sup>

## ETIOLOGÍA

La etiología de la endometriosis no está bien definida aun.

Se reporta una predisposición genética con un Riesgo Relativo para hermanas de 5.2 ( $p < 0.001$ ), toxinas del ambiente, factores hormonales y alteraciones inmunológicas entre otros se consideran como factores que contribuye en la patogénesis de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Se han desarrollado varias teorías que intentan explicar la patogenia de la endometriosis, algunas de las cuales sólo tiene un valor histórico.<sup>(1,8,9)</sup>

### 1.- Menstruación retrograda (teoría de la implantación)

En el año de 1927 el doctor John Sampson propuso la teoría de la implantación.<sup>(3)</sup> El proponía que el tejido endometrial era refluído a través de las trompas de Falopio durante la menstruación ocasionando una implantación en la superficie peritoneal y órganos pélvicos. Su teoría se basa en tres aseveraciones. Primero, existe una menstruación retrograda a través de las trompas de Falopio. Segundo, las células endometriales refluídas se encuentran viables en la cavidad peritoneal. Tercero, el reflujo de células endometriales se encuentra en condiciones para adherirse al peritoneo con la subsecuente invasión, implantación y proliferación.<sup>(8)</sup>

### 2.- Teoría de la metaplasia celómica

Inicialmente fue descrita por Iwanoff y Meyer. De acuerdo con esta teoría, la endometriosis surge como resultado de la metaplasia de la serosa peritoneal. Estos cambios metaplásicos se producen como respuesta a procesos inflamatorios o a influencias hormonales. La embriología demuestra que el peritoneo pélvico, el epitelio germinal del ovario y los conductos müllerianos son derivados de la pared celómica.

Esta teoría apoyaría la presencia de endometriosis en hombres, mujeres prepúberes y adolescentes, así como mujeres que nunca han menstruado, o sitios de implantación poco habituales (extremidades, cavidad pleural etc.).<sup>(1,5,8)</sup>

### 3.- Teoría de la metástasis linfática y hematógena

En 1920, Halban y Sampson sugirieron que la endometriosis podría ser resultado de una diseminación linfática o hematógena de las células endometriales. Existen evidencias que podrían sugerir este mecanismo de diseminación vía linfática en sitios distantes como pleura, ombligo, espacio retroperitoneal, extremidades inferiores, vagina y cérvix, por la comunicación linfática entre estas estructuras.

Sampson demostró además la presencia de tejido endometrial en venas uterinas en mujeres con adenomiosis. Hobbs y Borthnick lograron inducir endometriosis pulmonar en conejos inyectando tejido endometrial vía intravenosa. Esta teoría también podría explicar los casos raros de endometriosis ósea, muscular, en cerebro, parénquima pulmonar, espacio vertebral y extremidades.

### 4.- Teoría de la inducción

La teoría de la inducción es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica, en donde se propone que alteraciones bioquímicas y factores inmunológicos pueden inducir la diferenciación a células endometriales a partir de células no diferenciadas.

### 5.- Teoría de los restos embrionarios

En 1890 Von Recklinhausen y Russell introdujeron esta teoría. Se propone que puede activarse la diferenciación celular de restos de células de origen Mülleriano en células endometriales, en presencia de estímulos específicos, pudiendo esto también explicar la presencia de endometriosis reportada en hombres.

Ninguna de estas teorías por si solas podrían explicar todos los tipos de endometriosis, sin embargo la teoría de la menstruación retrograda es la mas aceptada a nivel mundial, además de que está apoyada por la distribución de las lesiones en la cavidad abdominal.<sup>(1)</sup> Es importante recalcar que la menstruación retrograda ocurre en el 76% y el 90% de las mujeres y por la baja prevalencia de endometriosis sería improbable que la sola presencia de sangre menstrual o de células endometriales puedan contribuir a una respuesta antigénica o al desarrollo de endometriosis. Se ha postulado que las pacientes con endometriosis tienen mecanismos inmunológicos alterados contra las células ectópicas de endometrio.<sup>(2,8)</sup>

## FACTORES DE RIESGO

### 1.- Factores reproductivos y menstruales

La dismenorrea esta asociada fuertemente a la presencia de endometriosis, sin embargo, generalmente es interpretada como síntoma de la enfermedad, el mecanismo es que la contracción uterina intensa puede ocasionar aumento del reflujo menstrual. La proimenorrea es factor de riesgo ya que existe una exposición mas frecuente a la presencia de menstruación, así también es el caso de la hipermenorrea ya que mas volumen se relaciona con mayor riesgo de reflujo menstrual. No se reporta evidencia consistente de riesgo de endometriosis con presencia de ciclos menstruales irregulares. Tampoco existe relación con el uso de tampones. En el caso de la multiparidad, la exposición mas reducida a ciclos menstruales debida al embarazo disminuye el riesgo de presentar endometriosis, comparado con las mujeres con proiomenorea. Por último la asociación de anticonceptivos orales no guarda relación ya que estos se usan como parte del manejo de endometriosis.

### 2.- Habitus

Se ha encontrado una pobre relación inversa entre la endometriosis y el Índice de Masa Corporal (IMC). Con mayor IMC es más frecuente la irregularidad en ciclos menstruales y hay incremento de infertilidad por anovulación. Mujeres con estatura elevada presentan mayores niveles de estradiol. Por otro lado la raza blanca parece ser un factor que disminuye el riesgo de endometriosis.

### 3.- Estilo de vida y factores ambientales

El tabaquismo se sabe bien que altera el ambiente hormonal. No se sabe con certeza el mecanismo por el cual se disminuye el riesgo de endometriosis en mujeres con consumo de alcohol y cafeína. El ejercicio físico regular ocasiona disminución de estrógenos asociándose a una reducción en el riesgo de endometriosis.

La exposición a dioxina se ha visto relacionada con alteraciones en el sistema inmunológico en diversos experimentos con primates favoreciendo esto la presencia de endometriosis. La dioxina es un derivado bencénico clorado, altamente tóxico, utilizado en los procesos de blanqueamiento con cloro en la industria de papel así como cloración de aguas residuales y potables y en la fabricación de pesticidas.<sup>(10)</sup>

De los factores comentados previamente hay 3 en los que se tiene un particular interés: dismenorrea, infertilidad y subfertilidad.

En resumen los factores de riesgo así como su magnitud de relación y la consistencia del efecto en estudios realizados se comenta en la siguiente tabla.<sup>(3)</sup>

Factor de Riesgo	Magnitud de relación /Consistencia del efecto
<b>Factores menstruales y reproductivos</b>	
Menarca temprana	↑↑, consistente
Proiomenorea	↑↑, consistente
Hipermenorrea	↑, estudio limitado
Uso de Tampones	--, inconsistente
Uso de anticonceptivos orales	--, inconsistente
Multiparidad	↓, consistente
<b>Habitus</b>	
Peso elevado	↑, consistente
Gran Estatura	↓, inconsistente
IMC elevado	↓, inconsistente
Raza blanca	↑↑, estudio limitado
<b>Estilo de vida y factores ambientales</b>	
Ejercicio regular	↓, estudio limitado
Consumo de tabaco	↓, inconsistente
Consumo de alcohol	↑, estudio limitado
Consumo de cafeína	↑, estudio limitado
Exposición a Dioxina	↑, consistente en primates, inconsistente mujeres.

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo de endometriosis.<sup>(3)</sup> Las flechas indican la magnitud de la relación: ↑, leve a moderado incremento en el riesgo; ↑↑, moderado a

alto riesgo; ↓ leve a moderada disminución de riesgo; ↓↓ moderado a gran disminución del riesgo. --, no asociación.

## FISIOPATOLOGÍA

### Fase de Contacto

Sampson propuso que la sangre menstrual regurgitada actuaba como irritante de la superficie peritoneal facilitando así la implantación del endometrio. Existe la hipótesis de que los cambios en la actividad fibrinolítica intra-abdominal puede desempeñar un papel en el desarrollo de endometriosis y la formación de adherencias. En las pacientes con endometriosis se ha visto una disminución en la actividad fibrinolítica intrabdominal de las células mesoteliales que recubren el peritoneo. La combinación de exudado de fibrina, desarrollado como consecuencia del daño peritoneal y la disminución de la actividad fibrinolítica puede llevar a la formación de adherencias.<sup>(1)</sup>

Por otro lado el factor de crecimiento del endotelio vascular/factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF) es responsable del aumento de la permeabilidad vascular y de la extravasación del fibrinógeno como ocurre en los fenómenos inflamatorios. VEGF es producido en grandes cantidades por las células endometriales hipóxicas durante la menstruación y por macrófagos activados del flujo menstrual y de la cavidad peritoneal. Es posible que el sangrado menstrual pueda inducir respuesta semejante en el peritoneo, lo que facilitaría la adhesión de las células endometriales y la neoangiogénesis.

Durante la inflamación, los Polimorfonucleares (PMN) se acumulan antes de la llegada de los macrófagos. Aunque la presencia de de PMN en peritoneo es transitoria, estas células también constituyen una amenaza para el mesotelio. Los PMN activados producen enzimas proteolíticas y metabolitos reactivos de oxígeno que oxidan proteínas y membranas produciendo una lesión importante en mesotelio y por tanto facilitando la extravasación.<sup>(1)</sup>

### Fase de Adhesión

Después de la fase de contacto debe llegar el momento en el que el tejido endometrial se adhiere al peritoneo. Van der Linden y colaboradores evaluaron la habilidad de fragmentos de endometrio en fase proliferativa para adherirse a una membrana amniótica en un estudio in vitro. La membrana amniótica es similar al peritoneo con respecto a la proliferación de citokeratinas y en los componentes de su matriz extracelular. El tejido endometrial no se adhirió a la membrana amniótica. Los autores llegaron a la conclusión de que la integridad del epitelio podía prevenir esta adherencia durante el fenómeno de menstruación retrograda. Posterior a este estudio, Groothuis y colaboradores, realizaron otro estudio ahora con tejido endometrial en fase proliferativa y secretora para demostrar la capacidad de adherencia al amnios. Encontrando que sólo en regiones donde el epitelio amniótico tenía lesiones o estaba ausente podía ocurrir esta adhesión sobre la membrana basal expuesta.<sup>(8)</sup> Por lo anterior se concluyó la hipótesis de que el trauma en el mesotelio es un prerrequisito para la adhesión celular de endometrio. Otros estudios demostraron que a mayor tiempo de exposición del tejido endometrial con el mesotelio se lograba adhesión aunque en menor porcentaje.

Las moléculas de adhesión celular participan de manera vital en este proceso de aposición y adhesión. Recientemente se ha estudiado dos moléculas, el ácido hialurónico y CD44 las cuales están implicadas en la interacción del mesotelio peritoneal con las células endometriales. El mesotelio peritoneal produce ácido hialurónico, el cual es expresado a lo largo de la membrana celular de las células de mesotelio peritoneal, contribuyendo a la matriz pericelular y siendo este ácido un componente mayor de la matriz extracelular. CD44 por su parte es el principal receptor de ácido hialurónico. El estroma endometrial y las células epiteliales expresan

CD44. Estos hallazgos sugieren que el ácido hialurónico y CD44 juntos están envueltos en la adhesión inicial del endometrio al mesotelio peritoneal.<sup>(8)</sup>

#### Fase de Invasión

Existen pruebas indirectas que sugieren que las lesiones endometriósicas precoces invaden la matriz extracelular (MEC). La colágena tipo III es uno de los principales componentes de la MEC; su precursor es la pro colágena tipo III, el cual contiene extensiones de péptidos en los extremos amino terminal y carboxiterminal. La conversión de la pro colágena III a colágena conlleva esta eliminación del pro péptido amino terminal. Si existe un proceso activo de invasión de la MEC, se causaría un incremento de la concentración de este pro péptido amino terminal. Se observó que la concentración del pro péptido amino terminal del pro colágeno tipo III estaba significativamente elevado en el líquido peritoneal de las mujeres con lesiones tempranas de la enfermedad, frente a los valores hallados en mujeres sin endometriosis, lo que indica que en la endometriosis, en etapas iniciales, conlleva un proceso activo de remodelación de la MEC.<sup>(1)</sup>

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son las principales enzimas implicadas en la invasión.<sup>(5,8)</sup> Las MMPs y sus inhibidores juegan un papel importante en la remodelación endometrial que acompaña a la menstruación. La familia de las MMP contiene endopeptidasas zinc-dependientes que en conjunto son responsables de la degradación de varios componentes de la MEC, como sería colágena, proteoglicanos, laminina, fibronectina y elastina. Los Inhibidores Titulares de Metaloproteinasas (TIMPs), son inhibidores naturales de las MMPs y la expresión de ambas MMPs y TIMPs están estrechamente relacionadas con hormonas esteroideas y citocinas durante cada fase del ciclo menstrual.

Bruner y colaboradores demostraron que el tratamiento de tejido endometrial en cultivo con estrógenos podría mantener la secreción de MMPs y promover la generación de lesiones peritoneales ectópicas cuando se inyectaba ratones inmunodeprimidos. Por otro lado la supresión de MMPs con progesterona o bien el bloqueo de su actividad enzimática con un inhibidor natural de las MMP inhibía esta formación de lesiones endometriósicas ectópicas.<sup>(1)</sup>

Existe una gran cantidad de datos que indican de las MMPs están envueltas en la patogénesis de la endometriosis.<sup>(1,8)</sup> En las lesiones de la endometriosis existe una expresión anormal de miembros específicos de las familias de MMPs y TIMPs.<sup>(8)</sup>

La actividad de las MMP en líquido menstrual era diferente de la actividad encontrada en el líquido peritoneal, por lo que sería preciso una alteración en el balance ente MMP y TIMP a favor de las primeras, para que las células endometriales invadan la MEC y evolucionen en su desarrollo hacia lesiones endometriósicas.

La endometriosis es una enfermedad dependiente de los estrógenos. Se ha demostrado que la enzima aromatasa-citocromo P450 que convierte los andrógenos en estrona y estradiol, se encuentra en el tejido endometriósico y en el endometrio de mujeres con endometriosis. El endometrio normal no expresa cromatadas P450, lo que significa que el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis tiene la capacidad de aumentar la concentración local de estrógenos que produce la proliferación tras su llegada a la cavidad abdominal. Por otro lado se ha comprobado que el endometrio de las mujeres sin endometriosis no es capaz de producir sus propios estrógenos.<sup>(1)</sup>

Por otro lado se ha comprobado que la progesterona regula la expresión endometrial de MMP. Existen factores parácrinos que intervienen en esta regulación como el Factor beta Transformador del Crecimiento (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  es producido por el estroma endometrial en respuesta a la progesterona y puede suprimir la expresión epitelial de MMP-7 independiente de la progesterona. Sin embargo TGF- $\beta$  sólo no puede presentar una sostenida supresión de MMPs, como fue observado después de la administración de tratamiento con progesterona posiblemente por la reasunción de la producción de MMP en ausencia de progesterona. Este hallazgo es consistente por

la aseveración de que los niveles de TGF- $\beta$  en el líquido peritoneal están elevados en la endometriosis.

Otra citocina reguladora de la expresión de MMP es la interleucina 1- $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ ). La IL-1  $\alpha$  es un potente estimulador de MMP-3, en la fase proliferativa del endometrio en un cultivo orgánico. La exposición a progesterona in vivo reduce la estimulación de IL-1  $\alpha$  para disminuir también la expresión de MMP-3 en la fase secretora.

Existen mecanismos aberrante de la expresión de MMP y TIMP en el ambiente de la endometriosis causado por una regulación parácrina anormal, lo que induce a mayor agresividad sobre la MEC facilitándose la invasión de implantes endometriósicos, El mecanismo exacto aún no es bien definido.<sup>(8)</sup>

#### Factores inmunológicos

Se cree que el sistema inmunológico esta envuelto en la patogénesis de la endometriosis, la pobre respuesta inmune resulta en una remoción inadecuada de células endometriales refluídas.<sup>(2,5,8)</sup> Es importante recalcar que no existe evidencia clínica de mayor prevalencia de endometriosis en pacientes inmunosuprimidas.<sup>(11)</sup> Existen muchas evidencias de la activación de macrófagos peritoneales con incremento en la producción de citocinas en mujeres con endometriosis, acompañada de una disminución de la actividad fagocítica. Sharpe-Timms y colaboradores encontraron una proteína la cual llamaron Endo I en el epitelio endometriósico, proteína la cual no es observada en el epitelio endometrial eutópico. Esta proteína Endo I es estructuralmente similar a una haptoglobina Se ha observado esta proteína muy relacionada con los macrófagos peritoneales, incrementando su producción de Interleucina 6 (IL-6), así mismo reduciendo la fagocitosis de los macrófagos bloqueando la capacidad de adherencia. Además se encontró que la IL-6 regula la producción de Endo I.

Además de esto se tiene evidencia de compromiso con la actividad de las células Natural-Killer (NK) en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis ocasionando esto una disminución en la vigilancia inmunológica de tejidos ectópicos Sin embargo los resultados de estudios son inconstantes acerca de la disminución en la actividad de las NK.<sup>8</sup> Esta disminución en la actividad de las NK también se ha visto mas relacionada en estadios de endometriosis moderada y severa.

En cuanto a los linfocitos, desde hace mas de 25 años Dmowski y colaboradores demostraron que las inmunidad de los linfocitos T en monos Rhesus con endometriosis espontánea se encuentra suprimida. En mujeres con endometriosis se conoce que hay gran concentración de citocinas, factores de crecimiento y factores angiogénicos derivado de las propias lesiones de la enfermedad, secretados por macrófagos y otras células inmunes. Las lesiones endometriósicas secretan muchas sustancias proinflamatorias como IL-1, IL-8, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , (TNF-  $\alpha$ ) e Interferón- $\gamma$ , los cuales actúan como factores quimiotácticos para el reclutamiento de macrófagos y Linfocitos T hacia el peritoneo. Existe un potente quimioattractor de linfocitos T y monocitos llamado RANTES (por sus siglas en ingles Regulated on Activation Normal T Expresed and Secreted). Este factor quimiotáctico se encuentra incrementado en el fluido peritoneal en la endometriosis y se correlaciona con el grado de severidad de la enfermedad. La concentración del quimiotáctico de los monolitos, la proteína-1, también se encuentra aumentada.<sup>(1,5,8)</sup>

#### Ambiente peritoneal

El peritoneo es una suave membrana serosa que recubre el interior de la pared abdominal. La cavidad peritoneal esta habitualmente vacía, con la excepción de una pequeña capa de líquido que mantiene la humedad en la superficie. En las mujeres esta cavidad esta indirectamente en contacto con el exterior a través de las trompas de Fallopio. El volumen de líquido peritoneal está en relación con el ciclo menstrual, aumentando desde 0.8ml en la fase proliferativa temprana, hasta un valor medio de 18.7ml tras la ovulación para descender de nuevo a un valor medio de 5.4ml en la fase

secretora tardía. La influencia de la endometriosis en el volumen de líquido peritoneal no del todo clara, y existen trabajos que se contradicen.

Cada vez esta más claro que el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis es, en muchos aspectos, diferente del endometrio de las mujeres sin la enfermedad. Estas diferencias potencialmente inducirán un mejor ambiente local para que los implantes endometriósicos pudieran adherirse, invadir y sobrevivir. Existen cada vez más datos acerca de la predisposición genética de la endometriosis. En el siguiente cuadro se mencionan los genes y productos aberrantes expresados en endometrio de mujeres con endometriosis.

Aromatasa
Factor sangrante endometrial
Factor de crecimiento de hepatocitos
17-β- hidroxisteroide deshidrogenasa
HOX A 10
HOX A 11
Factor inhibidor de leucemia
Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) 3, 7, 11.
Inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP)
Isoformas de receptor de progesterona
C3
Glutacion peroxidasa
Trombospondina 1
Factor de crecimiento vascular endotelial
Integrinas α y β
Glicodelina

Tabla 2. Genes y productos de los genes con expresión aberrante en el endometrio de mujeres con endometriosis.<sup>(5)</sup>

#### Factores Genéticos

Se han detectado alteraciones a nivel de las copias de ADN en lesiones endometriósicas, mediante la comparación de híbridos genómicos. Otros estudios también reportan haber encontrado alteraciones en varias regiones genómicas en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis comparado con mujeres no afectadas. La inestabilidad genómica y la aneuploidia pueden estar relacionadas con el potencial para desarrollar endometriosis.

Mujeres con endometriosis tiene un riesgo aumentado para tumores malignos de la pelvis. La endometriosis es encontrada significativamente con mayor frecuencia en mujeres con cirugías para diferentes subtipos de cáncer ovárico y quistes endometriósicos. Sainz de la Cuesta y colaboradores han reportado una frecuencia de mutación en el supresor tumoral p53 en endometriosis atípica y cáncer de ovario asociado a endometriosis.<sup>(5)</sup>

La presencia de tendencias familiares de endometriosis ha sido desde hace muchos años sospechada. En 1980, Simpson y colaboradores evaluaron a 123 mujeres con endometriosis histológicamente confirmada encontrándose que 8.1% las madres y 5.9% de hermanas mayores de 18 años se encontraban afectadas. Comparado con el 0.6% de hermanas afectadas de mujeres sin la enfermedad.

Se reporta además la alta concordancia de monocigotos que con gemelos dicigotos. La concordancia no se presenta en el 100% de las veces como se esperaría en una herencia mendeliana. La endometriosis parece tener un componente hereditario sin embargo el mecanismo aún no es claro. Hay un riesgo incrementado del 5 al 8% para familiares en primer grado sugiriendo una herencia poligénica multifactorial.<sup>(8,9)</sup>



Con los datos mencionados en la tabla previa, Cramer y Missmer proponen la integración de la epidemiología y la genética mediante la identificación de un “fenotipo de endometriosis”. Este fenotipo consiste en la presencia de menarca temprana, con ciclos cortos, y periodos intermenstruales dolorosos, así como posiblemente gran estatura, la cual podría ser explicada por factores genéticos predisponentes.

## PATOLOGÍA

Los sitios de implantación más frecuentes se encuentran dentro de la cavidad pélvica.

Los ovarios son el principal sitio de afección, dos de cada tres mujeres presenta endometriosis en este sitio. En la gran mayoría de las mujeres es bilateral. El peritoneo sobre el útero, el fondo de saco posterior y anterior así como los ligamentos útero sacros son los sitios en frecuencia que le siguen la endometriosis del ovario. Broten y colaboradores han enfatizado la importancia de distinguir las lesiones superficiales como profundas de endometriosis, estableciendo que una lesión profunda debe tener una penetración mayor a 5mm, y esta traduce una mayor progresión de la enfermedad. Tan sólo el 10 al 15% de las mujeres con la enfermedad avanzada presenta lesiones rectosigmoideas.

Histológicamente tres son los hallazgos para establecer el diagnóstico histopatológico y son: la presencia de glándulas endometriales ectópicas, estroma endometrial ectópico y una hemorragia adyacente al tejido estudiado. La hemorragia puede ser descubierta identificando una gran cantidad de macrófagos con hemosiderina cercanos a la periferia de la lesión. Estos hallazgos pueden o no tener sincronización con el endometrio eutópico. Se calcula que aproximadamente el 25% de los casos de endometriosis, la presencia viable de glándulas endometriales y estroma no son identificadas.

### Endometriomas ováricos

El endometrioma ovárico es causado por la menstruación recurrente de tejido endometrial ectópico sobre la pared ovárica formando con esta una pared quística. Más del 90% de los endometriomas son pseudoquistes formados por la invaginación de la corteza ovárica, la cual es sellada por adherencias. El interior del quiste se caracteriza por una fibrosis y retracción de la corteza, la presencia de islotes glandulares de tejido endometrial y la organización de coágulos. La pared quística es suave y contiene una delgada superficie epitelial y gran microvascularización del estroma. El sitio más común de los endometriomas es el ovario izquierdo quien está situado en una posición anatómica que favorece la formación de adherencias entre el ovario y otras estructuras pélvicas. No existe evidencia de que el tejido endometriósico invada el estroma ovárico.

La visualización de contenido semejante al chocolate, representa un sangrado crónico y antiguo, sin embargo no es patognomónico ya que también se puede encontrar en otros quistes hemorrágicos del ovario.<sup>(11)</sup>

### Endometriosis retroperitoneal profunda

La apariencia histológica representa una forma nodular, mioproliferativa característica de la presencia de microendometriomas con acúmulos glandulares y de tejido estroma. Similar a la adenomiosis, las lesiones endometriósicas profundas no tienen cápsula y se encuentran en continuidad con el tejido fibromuscular o estructuras musculares. No todas estas lesiones profundas son proliferativas. Preferentemente ocupan el septo rectovaginal y vesicouterino así como ligamentos uterinos.<sup>(11)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Las pacientes con endometriosis pueden asistir a consulta con multiplicidad de síntomas, la historia clínica y en el examen físico algunos signos nos pueden orientar la sospecha del diagnóstico.<sup>(2)</sup> Sin embargo es importante enfatizar que la endometriosis se puede manifestar de diferentes e impredecibles maneras,<sup>(9)</sup> se sabe que aproximadamente una de cada tres mujeres con endometriosis cursan asintomáticas. La sintomatología clásica es la dismenorrea, y el dolor pélvico con o sin presencia de dispareunia.<sup>(2,5,9,12,13)</sup> No existe una correlación entre el grado de endometriosis y la sintomatología, variando ésta de una mujer a otra. La dispareunia asociada a la endometriosis es descrita como un dolor profundo en la pelvis, la etiología de esta sintomatología parece ser debida a la inmovilidad de los órganos pélvicos durante el coito o la presión directa sobre áreas de endometriosis, sobre ligamentos útero sacros o el fondo de saco de Douglas, el dolor pélvico puede presentarse durante la penetración y continuar por varias horas mas.

En general el sangrado anormal sólo lo llegan a presentar entre el 15% y el 20% de las pacientes con endometriosis. Otra sintomatología asociada son alteraciones gastrointestinales y del tracto urinario. Con síntomas como diarrea, o constipación, **dispepsia**; ocasionalmente disuria y hematuria como posibles síntomas. Muchos debates giran alrededor de la infertilidad y la endometriosis. La endometriosis puede inducir infertilidad como resultado de una distorsión anatómica causada por el crecimiento invasivo y múltiples adherencias. Sin embargo en el caso de endometriosis mínima o moderada, la relación causa efecto no ha sido probada.<sup>(13)</sup>

En cuanto a hallazgos físicos estos son inespecíficos, pudiendo encontrar dolor a la palpación de órganos pélvicos, con o sin restricción del movimiento de las estructuras pélvicas a la palpación.

En relación con la sintomatología se tienen los siguientes datos; la endometriosis puede ser encontrada en el 60% de las mujeres con dismenorrea y del 40% al 50% de las mujeres con dolor pélvico o dispareunia.<sup>(14)</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis es la visualización directa por laparoscopia o laparotomía,<sup>(5,9)</sup> con toma de biopsia y confirmación por examinación histológica,<sup>(9)</sup> ya que el diagnóstico puede ser errado hasta en una de cada cinco pacientes.<sup>(2)</sup> Sobre todo se recomienda la toma de biopsia en las lesiones atípicas para confirmar el diagnóstico.<sup>(13)</sup>

Los resultados arrojados por un estudio realizado en México por Preciado y colaboradores sobre la incidencia de endometriosis en mujeres con infertilidad,<sup>(7)</sup> la sintomatología predominante de las 68 pacientes estudiadas fué la dismenorrea, con las siguientes características: leve en el 50%, moderada en el 22.1%, y severa en el 27.9% La dispareunia se encontró en el 11.8% de las pacientes y el dolor pélvico crónico en el 10.3%. En cuanto a los hallazgos endometriósicos observados con más frecuencia mediante laparoscopia fueron: endometriosis leve en el 50%, moderada en el 23.5%, y severa en el 26.5%. De estos, en el 25% de los casos se observó un sólo foco endometriósico. Los sitios de endometriosis mas frecuente encontrados fueron, fondo de saco posterior, ovarios y ligamentos útero sacros. El endometriomas fue el mas frecuente en los casos severos así como el daño tubario bilateral.

#### Diagnósticos Diferenciales

Se debe de realizar diagnóstico diferencial de dolor pélvico con las siguientes enfermedades.<sup>(15)</sup>

Diagnósticos diferenciales de dolor pélvico	
Ginecológico	Endometriosis
	Enfermedad pélvica inflamatoria
	Quistes de ovario, ruptura, torsión o hemorragia
	Anomalías müllerianas
	Degeneración de miomas

	Adenomiosis
	Dismenorrea primaria
	Embarazo ectópico
Gastrointestinal	Trastornos alimentarios
	Intolerancia a la lactosa, malabsorción, constipación crónica, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis.
	Apendicitis, diverticulitis.
Urológico	Cistitis
	Cálculos ureterales
Musculoesquelético	Puntos dolorosos en la pared abdominal
Psicosexual	Abuso sexual o físico
	Uso de drogas
	Dolor psicogénico (depresión)

#### Lesiones en Endometriosis

Las lesiones observadas en la laparoscopia se dividen en 2 tipos: lesiones típicas y lesiones atípicas.

#### Lesiones Típicas

La apariencia macroscópica de tejido endometrial ectópico probablemente dependa de lo antiguo que sea el proceso. Las células viables que se implantan, su apariencia inicial es como una decoloración o una irregularidad en la superficie del peritoneo. El signo más temprano sería una tinción de hemosiderina en la superficie peritoneal que demostrara estas lesiones. La evolución de estas lesiones, es que se vuelvan hemorrágicas, sin embargo el flujo menstrual de estos implantes inicia la reacción inflamatoria que provoca la escarificación del peritoneo. La presencia de residuos menstruales atrapados en el peritoneo son los responsables de las lesiones típicas de la endometriosis descrita como quemadura de pólvora, o lesiones azulosas. Si el proceso inflamatorio oblitera o desvasculariza las células endometriales, estas lesiones desaparecen sustituidas por una placa de colágena como remanente del implante ectópico de endometrio.<sup>(16)</sup>

La confirmación de endometriosis con lesiones sutiles fue realizada por Jansen y Russel quienes encontraron los siguientes datos que confirmaban endometriosis: 81% fueron lesiones blanquecinas opacas; 81% lesiones en quemadura de pólvora; 67% lesiones glandulares; 50% adherencias subováricas; 47% placas café amarillentas y 45% defectos circulares sobre el peritoneo. Estudios posteriores realizados por Stripling confirmaron la endometriosis con los siguientes hallazgos: 91% lesiones blanquecinas, 75% lesiones rojizas, 33% lesiones de hemosiderina y 85% otras lesiones.

#### Lesión endometriósica tipo quemadura de pólvora

En cuanto a las llamadas lesiones invisibles se realizaron dos estudios en grupos de mujeres que no mostraban lesiones en el peritoneo durante la laparoscopia tomando biopsias la cuales reportaron presencia de endometriosis entre el 6% y el 13%, sin embargo los estudios fueron realizados con grupos reducidos de mujeres (uno con una muestra de 52 paciente y otro con 32). El tamaño de la lesión endometriósica en peritoneo normal por lo menos debe de medir 313 µm para ser visible lo que explicaría el porque se habla de lesiones invisibles, por lo que se debería de hacer una inspección más estrecha para identificar lesiones pequeñas y no hemorrágicas.<sup>(16)</sup>

### Estadificación de la endometriosis

Sampson inició la clasificación de endometriosis por grados desde 1921. Sin embargo dados los conocimientos adquiridos a lo largo del tiempo sobre la endometriosis como un proceso progresivo, y de acuerdo con la etiología, fisiopatología y la historia natural de la endometriosis el resultado es impredecible.

Idealmente el sistema de clasificación de una enfermedad debería de correlacionar el pronóstico con el estadio de la enfermedad. El tratamiento también debería de estar relacionado con el estadio y establecer un pronóstico en base a la estadificación y la respuesta esperada al tratamiento. Desafortunadamente las clasificaciones no relacionan estos datos comentados.<sup>(17)</sup>

De la historia de las clasificaciones de endometriosis tenemos que desde 1921 Sampson ya clasificaba la endometriosis basándose en la clasificación de quistes hemorrágicos ováricos que existía en aquella época. Posteriormente publicó la teoría acerca del reflujo menstrual e implantación. En 1949 Wicks y Larson propusieron criterios histológicos para evaluar la endometriosis de las lesiones resecaadas y no de acuerdo a la localización anatómica o hallazgos clínicos. Es ese entonces el manejo de elección era la histerectomía con salpingooforectomía bilateral, esto debido a la gran recurrencia y progresión que existía de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y la capacidad de invasión de otros órganos pélvicos. Huffman presentó en 1951 su estadificación basada en la anatomía, quien argumentaba a favor del tratamiento dependiendo del grado de extensión de la endometriosis. En 1962, Riva y colaboradores presentaron una clasificación en donde el tratamiento dependía del número de estructuras pélvicas afectadas, sin embargo esta clasificación no correlacionaba adecuadamente los resultados.

La primera clasificación publicada por la American Fertility Society fue en 1978 con gran aceptación a nivel mundial junto con la publicación de 1979 sobre las recomendaciones para la endometriosis. Esta clasificación se dividía en estadios de endometriosis leve moderada, severa, ya se incluía ahí un sistema de puntos y se incluía la presencia de adherencias al peritoneo ovario y trompas. Un esquema anatómico era incluido para documentar los hallazgos quirúrgicos. Los puntos de la evaluación eran arbitrariamente asignados.

Tras varios años de uso de esta clasificación se fueron encontrando que la arbitraria puntuación así como el punto de corte para establecer la clasificación de acuerdo al grado de afección no reflejaban lo que realmente estaba sucediendo con la fertilidad de las pacientes. Así pues en 1985 en respuesta a los problemas que se presentaban con la primera clasificación se crea la Clasificación Revisada de la American Fertility Society (R-AFS) creando un sistema más detallado que crea una categoría separada para la enfermedad mínima, y elimina la categoría de enfermedad extensiva. Se realiza además la cuantificación del número de adhesiones alrededor de las trompas y ovarios y se hace distinción entre adherencias firmes y laxas.

En la revisión de clasificación para endometriosis publicada por la AFS en 1985, de acuerdo con esta clasificación de acuerdo al puntaje obtenido se tiene lo siguiente:

Estadio	Afección	Puntaje
I	Mínima	1-5
II	Leve	6-15
III	Moderada	16-40
IV	Severa	Más de 40

La American Society for Reproductive Medicine (antes American Fertility Society) realizó una tercera revisión en 1996, sin embargo con defectos y limitaciones inherentes.<sup>(9)</sup>

Las limitaciones de las clasificaciones actuales que se han identificado son las siguientes:

1.- Arbitrariedad en la puntuación, la utilización de una escala con un peso arbitrario para cada grupo ha limitado la eficacia de esta clasificación. Uno de los problemas es que la puntuación asociada con la categoría individual no refleja debidamente el peso real del problema como ejemplo se tiene que una puntuación de 20 por una endometrioma de 4 cm no roto, comparado con una puntuación de 4 dada por la identificación de implantes peritoneales profundos de aproximadamente 3cm, lo que nos traduciría que el endometrioma comentado es cinco veces peor que la otra lesión en términos de dolor o fertilidad.

2.- Error observacional, dado que la endometriosis tiene múltiples tipos de lesiones esto incrementa el error observacional. Estas diferencias en la interpretación pueden afectar seriamente a la estadificación.

3.- Reproducibilidad limitada, esta ha sido cuestionada seriamente. Horstein y colaboradores demostraron el grado de variabilidad entre observador y observador y la estadificación de cada caso. El estudio se realizó con cinco subespecialistas certificados los cuales observaron 20 videos de laparoscopías de pacientes con endometriosis en orden aleatorio, dando cada uno su puntuación. Los resultados mostraron que había diferencias entre dos observadores ocasionando cambio en la estadificación de endometriosis en un 52% de los casos. Incluso se demostró que el mismo observador podía tener variabilidad en la puntuación en el 38% de los casos.

4.- Falla al no considerar el tipo de morfología de la lesión, Vercellini y colaboradores analizaron la prevalencia y severidad de la dismenorrea y el dolor ínter menstrual así como la dispareunia en relación con la diferente morfología de las lesiones peritoneales. Clasificaron las lesiones como típicas y atípicas o mixtas, mostrando gran prevalencia de dispareunia profunda en pacientes con lesiones típicas o mixtas comparado con pacientes que presentaban lesiones atípicas.

5.- Falla en la correlación del dolor pélvico en relación al estadio, la habilidad de la clasificación de la R-AFS para la evaluación y manejo del dolor pélvico es limitada, a pesar de que la clasificación actual fue diseñada inicialmente para correlacionar endometriosis con infertilidad. Fedele y colaboradores utilizando esta clasificación no lograron demostrar correlación entre el tipo de dolor y el estadio de la enfermedad. En este sentido el comité de expertos en endometriosis recomendó el uso de instrumentos visuales para documentar el dolor pélvico y la relación con la extensión de la endometriosis. Se han creado esquemas anatómicos para documentar la distribución de dolor y el área de dolor más intenso. Documentando también en este esquema el grado de dolor.

Muchos autores recientemente han sugerido la modificación en cuanto al sistema actual de clasificación de endometriosis ovárica. Nezhat y colaboradores propusieron un sistema de clasificación para endometriomas siendo este de tres tipos de acuerdo al tamaño, contenido quístico, a la facilidad con la que se retira la cápsula, a la adhesión del quiste a otras estructuras y localización de implantes endometriósicos en el quiste.<sup>(17)</sup>

La creación de una clasificación satisfactoria para la endometriosis en donde se establezca un pronóstico reproductivo y se correlacione el grado de endometriosis con el dolor así como su manejo, aún es un reto.<sup>(17)</sup>

#### Historia natural de la endometriosis

La endometriosis es un padecimiento crónico y algunas veces progresivo. El diagnóstico se establece habitualmente en mujeres en edad reproductiva, sin embargo debido a la dificultad para establecer el diagnóstico este suele demorar algunos años. La tasa de progresión varía dependiendo de cada mujer. Aun es motivo de

especulaciones la historia natural de la enfermedad, a pesar de todo aún se piensa que la regresión espontánea y la desaparición de la enfermedad pueden ser parte del desenlace las mujeres con endometriosis por el hipoestrogenismo que ocurre en el climaterio.

#### Imagenología y laboratorio

La ultrasonografía vaginal (USV), la imagen por resonancia magnética (IRM) y los marcadores séricos han sido las herramientas con las que se cuenta para hacer un mejor seguimiento de las pacientes con endometriosis.<sup>(11)</sup>

#### Ultrasonido

La endometriosis superficial tanto en peritoneo como en ovario no es detectable por ultrasonido. La IRM tampoco proporciona información en la detección de lesiones menores.

El diagnóstico ultrasonográfico vaginal es una útil herramienta para detectar y monitorear endometriomas ováricos mayores de 10mm de diámetro. La sensibilidad y especificidad en general se reporta ente el 84% y el 86% y la especificidad oscila entre un 98% a 100% de acuerdo al autor que se tome de referencia. La mayor limitación de este estudio es que la imagen obtenida no puede tener una correlación histológica del espécimen in situ. Los hallazgos como una pared delgada, nodularidad, e imagen hiperecoica son sólo datos sugestivos de un endometrioma. No se ha encontrado mayor beneficio con la realización de ultrasonido con doppler color para el estudio de los endometriomas.

El ultrasonido también ha sido utilizado para la realización de aspiración dirigida, sin embargo esto no es un tratamiento efectivo para los endometriomas, y excepcionalmente se utiliza cuando la paciente ya ha sido sometida a un procedimiento quirúrgico y se presenta recurrencia.

En el caso de estudio de endometriosis retroperitoneal pocos son los estudios que se han hecho sobre la detección mediante el ultrasonido. Las lesiones nodulares son apenas identificables con una medición aproximada de 0.5cm o más de tipo sólidas hipocogénicas y las cuales se adhieren a la pared anterior del recto. Característicamente este tipo de lesiones son más dolorosas cuando son examinadas durante el periodo menstrual. Una rectoendosonografía puede se útil en la evaluación de esta patología.

#### Imagen por Resonancia Magnética

En cuanto a la IRM para el diagnóstico de endometriomas ha sido evaluado por varios autores reportándose una sensibilidad entre el 71% y el 90% y una especificidad que va del 82% al 98 % de acuerdo con el autor de referencia. La imagen en un modo T1 aparece como una masa de alta intensidad homogénea; y en el modo T2 se observa como una señal de baja intensidad con un área focal de alta intensidad.

En relación a la endometriosis rectovaginal las imágenes son de tipo nodular que varían entre 2 y 2.5cm aproximadamente, las cuales en modo T1 son isointensas con un puntillito hiperintenso que indican la presencia de microendometriomas. En imágenes modo T2 la señal es isointensa o hipointensa. Los falsos positivos son frecuentes debido a la mal interpretación de estructuras anatómicas normales.

#### Marcadores para Endometriosis

##### Expresión de Aromatasas

La Aromatasa P450 es la enzima que cataliza la conversión de C19 esteroide (androstenediona y testosterona) al cambio hacia estrona (E1) es expresada en endometrio ectópico de mujeres con endometriosis, pero no así en endometrio de mujeres sin la enfermedad. La expresión de ARNm de la aromatasa P450 parece ser

independiente de la fase del ciclo lo que lo vuelve potencialmente el marcador ideal, marcador que no requiere cuantificación o toma de biopsia para su obtención. Kitawaki y colaboradores reportó la detección de aromatasa P450 en biopsias de tejido endometrial fuertemente correlacionadas con la presencia de endometriosis o adenomiosis. El autor sugiere una sensibilidad y especificidad del 91% y del 100% respectivamente.

En otro estudio prospectivo realizado por Dheenadayalu y colaboradores se reporta la expresión del ARNm aromatasa P450 detectada por PCR transcriptasa reversa y análisis Southern blot, estando no confinada a mujeres con endometriosis sino también con la mayoría de trastornos proliferativos hormono-dependientes del útero incluyendo adenomiosis, leiomiomatosis, entre otros. Encontrando como un marcador diagnóstico para endometriosis con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 59%. Con valores predictivos positivos de 76% y valor predictivo negativo de 67%.

#### Marcadores séricos

El marcador sérico ideal debería de ser fácilmente obtenible y cuantificable, con una alta sensibilidad y especificidad, así como un excelente valor pronostico y una buena correlación entre niveles séricos y la severidad de la enfermedad, así mismo ser útiles para monitorear la progresión y la respuesta a un tratamiento ya sea médico o quirúrgico. Sin embargo este no se ha descubierto aún.

Los niveles periféricos de CA-125, proteína placentaria-14 (glicodelina) y anticuerpos antianhidrasa carbónica y antiendometrial han sido investigados por su potencial diagnóstico en mujeres con endometriosis.<sup>(2,11, 15,16)</sup>

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	Correlación con estadio
CA-125	27-94%	83-93%	Si
Glicodelina	50-73%	----	Si
Anticuerpos endometriales	74-83%	79-100%	No
Anticuerpos antianhidrasa	35-66%	85-90%	¿?
Interleucina -6	90%	67%	¿?

Marcadores séricos de endometrio y endometriosis.<sup>(11)</sup>

En el caso de CA-125 es una glucoproteína con membrana de alto peso molecular, clínicamente el marcador sérico mas utilizado para endometriosis. Esta glucoproteína es expresada en todos los tejidos derivados del epitelio celómico embrionario, incluyendo el endometrio, endocérvix, trompas de Fallopio, peritoneo, pleura, y pericardio. En pacientes con estadios avanzados de endometriosis, CA-125 se encuentra predominantemente aumentado durante los primeros días del ciclo menstrual. Las concentraciones séricas elevadas no son específicas para endometriosis sin embargo, tienen una asociación con muchos cánceres y trastornos ginecológicos benignos así como otras enfermedades no ginecológicas.

Reportes recientes sugieren que la elevación en niveles de IL-6, con un punto de corte de 2pg/mL pueden discriminar entre pacientes con o sin endometriosis.<sup>(11)</sup>

El resto de los marcadores comentados en la tabla previamente mostrada aún se encuentran en estudios sobre animales y primates, no se tiene datos concluyentes en humanos.

#### TRATAMIENTO

La endometriosis exige un tratamiento debido a que frecuentemente está asociada al dolor pélvico y a la infertilidad, y además se trata de una enfermedad de carácter progresivo. El cuadro parece agravarse en el 30-60% de las pacientes a los largo del

año siguiente, al momento del diagnóstico, y en más del 90% de las paciente con endometriosis espontánea a lo largo de dos años siguientes al diagnóstico. No se puede predecir en que pacientes la endometriosis va a seguir avanzando.<sup>(18)</sup>

Desafortunadamente la eliminación quirúrgica o la supresión mediante medicamentos de los implantes endometriósicos con frecuencia sólo consiguen una remisión temporal de la enfermedad. De hecho la endometriosis se puede considerar una enfermedad recurrente. El riesgo conocido de recurrencia es del 5% al 20% anual con una tasa acumulada del 40% al cabo de 5 años.<sup>(14,18)</sup>

Una evaluación cuidadosa de un paciente es un parámetro que minimiza la posibilidad de pasar por alto el diagnóstico y maximiza la posibilidad de tener un éxito terapéutico. Siempre es preciso documentar si la paciente ya ha recibido previamente manejo farmacológico o quirúrgico para poder planear el manejo a futuro. Si el diagnóstico de endometriosis no está bien establecido se debe considerar la realización de una evaluación laparoscópica.<sup>(14)</sup>

La terapéutica médica sola o combinada con cirugía representa una opción para la endometriosis.<sup>(19)</sup> El manejo actual va encaminado hacia la resolución de dos principales problemas, el dolor y la infertilidad.<sup>(20)</sup> Un alto porcentaje de pacientes que oscila entre el 50 y el 61%, se encuentra asintomáticas al momento del diagnóstico, por lo que se sugiere que algunas pacientes con endometriosis podrían no necesitar un tratamiento, además de que el embarazo con frecuencia se produce espontáneamente, sin tratamiento alguno.<sup>(20)</sup>

El manejo médico está diseñado para suprimir la síntesis de estrógenos, inducir la atrofia de tejido endometrial ectópico o interrumpir el ciclo de estimulación y el sangrado.<sup>(19)</sup> El tratamiento médico se basa en la alteración hormonal del ciclo menstrual por medio de anticonceptivos orales, generar un estado de pseudomenopausia con la utilización de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o causando anovulación crónica por medio de danazol o progestágenos.<sup>(2)</sup>

En cuanto al manejo quirúrgico de la endometriosis, esta fue la primera propuesta de tratamiento de la que se tiene constancia escrita cuando Diesterweg publicó un caso intervenido en 1883. A partir de entonces, se ha pasado de una actitud totalmente radical a un tratamiento conservador, algo especialmente impulsado por su estrecha relación con la infertilidad y la necesidad de preservar los órganos reproductores internos al máximo.<sup>(20)</sup> La evaluación del efecto de los tratamientos quirúrgicos en endometriosis asociada a dolor es difícil porque pocos ensayos clínicos controlados se han realizado. Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico son efectivos para el manejo del dolor pélvico asociado a endometriosis, pero las ventajas de la cirugía están en evitar algunos efectos secundarios presentes con los medicamentos, así como que posiblemente tenga una menor tasa de recurrencia. Existe una gran variedad de procedimientos laparoscópicos que pueden ser practicados en las pacientes con endometriosis, teniendo los siguientes: lisis de adherencias, excisión o ablación de implantes peritoneales, resección de los endometriomas, manejo de la endometriosis en el sistema genitourinario o gastrointestinal, restauración del fondo de saco de Douglas, sección de ligamentos uterosacros, neurectomía y el tratamiento radical.<sup>(2)</sup>

Prevención: Ninguna de las estrategias utilizadas de prevención de la endometriosis ha tenido éxito completo. El efecto protector del ejercicio aun no ha sido bien investigado a fondo, tampoco son suficientes los datos acerca del uso de anticonceptivos orales.<sup>(18)</sup>

#### Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico ha sido siempre superior al placebo, y la equivalencia en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis tiene una eficacia en general equivalente. El objetivo del tratamiento debe ser la prevención de la aparición de la endometriosis, la eliminación de las lesiones endometriósicas ya presentes y la



prevención de la recidiva. Lo que es aún mas importante, el dolor o la infertilidad asociados exigen tratamiento mediante la eliminación o supresión de las lesiones endometriósicas; pero mediante el uso de analgésicos o reproducción asistida, cuando sea necesario.<sup>(18)</sup>

El siguiente cuadro muestra los tratamientos y la posología habitualmente utilizados.<sup>(8)</sup>

Agentes farmacológicos para el manejo de endometriosis
Andrógenos
Danazol: 400-800 mg diariamente por 4-6 meses
Agonistas de GnRH.
Leuprolide: 1mg subcutáneo diario
Leuprolide depot: 3.75mg Intramuscular cada 28 días.
Buserelin: 300-400mcg tres veces al día intranasal.
Goserelin: 3.6mg Subcutaneo cada 28 días.
Nafarelin: 400-800mcg diarios intranasal.
Progestagenos:
Gestronona 2.5-5.0 mg diarios.
Acetato de Medroxiprogesterona 20-30mg diarios via oral por 6 meses posteriormente
100mg cada 2 semanas por 2 meses. Y por último 200mg Intramuscular cada mes por 4 meses.
Anticonceptivos orales.
Combinación de estrógenos con progestágenos: Etinilestradiol 30-35mcg + progestageno 1 tableta diaria por 4-6meses.

#### Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

A pesar de que los AINES no afectan directamente a las lesiones endometriósicas son particularmente bien aceptados para el manejo de dismenorrea ya que el síntoma es mediado por la síntesis de prostaglandinas y mediante la inhibición de ciclooxigenasa el aines reduce la producción de prostaglandina y con ello alivia el dolor.<sup>(14)</sup> Existen dos variedades, los COX1 y COX2, dependiendo la vía que inhiban, con mayor especificidad los COX2 de bloqueo de producción del dolor e inflamación y los COX1 relacionados además con el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica. Desafortunadamente la aplicación clínica de este tipo de medicamentos está limitada por las complicaciones gastrointestinales y renales a largo plazo por el uso de COX1, y por otro lado el costo elevado de medicamentos COX2 limitan muchas veces la terapia a largo plazo. Matsuzaki y colaboradores demostraron que con el uso oral de COX2 se previene el desarrollo de implantes de tejido endometriósico así como la inhibición de su crecimiento en implantes ectópicos. Diversos estudios en modelos animales han mostrado la regresión del tejido ectópico endometrial, los más eficaces celecoxib e indometacina, sin embargo no existen aún estudios clínicos controlados que evalúen su efectividad en mujeres.<sup>(19)</sup> Existe una gran variedad de AINES pero en general la tendencia de manejo de AINES en padecimientos ginecológicos es el uso de ibuprofeno y naproxeno.<sup>(14)</sup>

#### Anticonceptivos orales

Utilizados y aceptados ampliamente en el manejo inicial de la endometriosis asociada a dolor. Regulan y reducen el flujo menstrual, son generalmente bien tolerados y de bajo costo. Se ha visto gran efectividad comparable con el uso de GnRH para el manejo de dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico. Las dosis bajas de anticonceptivos monofásicos en particular son efectivas cuando son administrados continuamente iniciando una nueva caja cada 21 días. Con este método se provee de

una supresión constante de progestina sobre el crecimiento endometrial induciendo así la amenorrea, incluso probablemente la menstruación retrograda, factor clave en la patogenia de la endometriosis reduciendo así el riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>(18)</sup> Con tasas de éxito del 60 al 70%, encontrándose sólo el 10% de la pacientes con efectos adversos tales como sensación de distensión abdominal, náusea, ganancia de peso y cefalea. Si existe falla en el tratamiento sin respuesta adecuada por tres meses de anticonceptivos orales continuos y la administración de AINES, se deberá de iniciar una terapia hormonal más agresiva o cirugía o ambas.<sup>(14)</sup> Por otra parte tras el tratamiento puede obtenerse una tasa de embarazo de hasta un 50%.<sup>(18)</sup>

### Andrógenos

El danazol ha sido utilizado en el tratamiento de la endometriosis desde 1970, y desde su introducción ha sido bien aceptada para el manejo de endometriosis, llegando a ser el estándar de oro. Sin embargo debido a su costo y efectos adversos ha ido disminuyendo su uso. El danazol es un derivado sintético de la 17-etinilttestosterona. Su eficacia deriva de la capacidad de producción de andrógenos con baja producción de estrógenos. Este perfil hormonal induce una atrofia endometrial tanto del endometrio eutópico como del ectópico. Las mujeres como resultado de su uso presentan amenorrea. La dosis de danazol más aceptada es de 600mg/día. Se ha reportado disminución del dolor con el uso de danazol. Desafortunadamente el 80% de las pacientes presentan los efectos adversos del medicamento como son bochornos, acné, ganancia de peso y retención de líquidos, calambres, alteraciones en los lípidos, hirsutismo entre otros. Por lo anterior diversos investigadores se han dado a la tarea de buscar buena efectividad del medicamento con menores dosis entre un rango de 50 a 200 mg/día. Sin embargo no han encontrado aún resultados favorables. Con el uso de este medicamento se "DEBE" de utilizar un método anticonceptivo de barrera ya que el danazol es un medicamento teratogénico.<sup>(14)</sup> Este medicamento esta contraindicado en mujeres con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia renal, hepatopatías.<sup>(18)</sup>

La gestrinona es un derivado de la 19 nortestosterona con propiedades androgénicas, antiprogestágenas, antiestrogénicas y antigonadotrópicas. Actúa a nivel central y periférico aumentando los niveles de testosterona libre y reduciendo los niveles de hormona sexual de unión a globina. La gestrinona además induce la inactivación celular y degeneración de los implantes endometriósicos pero no su desaparición. La dosis estándar es de 2.5mg dos veces a la semana. Los efectos secundarios dependen de la dosis presentando efectos androgénicos similares a los del uso de danazol. Se debe de tener las mismas precauciones y la anticoncepción de barrera que con el uso de danazol.

### Progestágenos

Una alternativa eficaz al danazol es el tratamiento con progestágenos. El mejor descrita vía oral es el acetato de medroxiprogesterona (Provera) a dosis de 50-100 mg/día. La dosis alta de progestágenos causa atrofia y pseudodecidualización del tejido eutópico como del ectópico endometrial. Otra alternativa de ruta es la vía intramuscular con acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera) reportando tasas de efectividad semejantes al danazol y anticonceptivos orales. Depoprovera produce amenorrea. Sus desventajas son el retraso de la presencia del ciclo ovárico de entre seis a nueve meses a partir de que se suspende el tratamiento. Los efectos adversos son la lentitud para nuevamente reiniciar con la menstruación, ganancia de peso, acné, mastalgia, cefalea entre otros.<sup>(14,18)</sup>

Otro medicamento como el DIU con liberación de levonorgestrel con dosis diaria de 20mg. Se ha visto gran aceptación por parte de las pacientes y con una reducción significativa del dolor y dispareunia. Este medicamento esta particularmente indicado en mujeres con endometriosis del septo rectovaginal.<sup>(14,18)</sup>

### Antagonistas de progesterona

Tienen un efecto antiproliferativo sobre el endometrio, sin que exista riesgo de hipostrogenismo, ni pérdida de la masa ósea. La mifepristona es el más representativo. Es un antiprogéstágeno potente, con efecto inhibitorio directo sobre células endometriales y acción antigluco corticoide en dosis elevadas. Las dosis habituales son entre 25 y 100 mg/día. A estas dosis se disminuye el dolor pélvico y se logra inducir una regresión de lesiones del orden del 55% sin efectos secundarios significativos. El hipoadrenalismo debe ser considerado como posible consecuencia a largo plazo.<sup>(14,18,19)</sup>

Otro medicamento la onapristona (ZK98299) la cual es más selectiva con efecto antiprogéstágeno sobre lesiones endometrióticas pero no del endometrio eutópico, actualmente sólo estudiada en roedores.<sup>(19)</sup>

### Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

Este tipo de medicamentos está ampliamente utilizado en el tratamiento de la endometriosis asociada a dolor. Induce una regulación de la hipófisis y un estado hipostrogénico, induciendo amenorrea. El mecanismo exacto es que se estimula en la hipófisis la síntesis y liberación de LH y FSH, sin embargo estos agonistas tienen una semivida biológica mucho más duradera, de tres a ocho horas que la GnRH endógena (3.5 minutos), lo que ocasiona una ocupación continua de los receptores, ocasionando la disminución de la producción de LH y FSH así como disminución en la producción de esteroides ováricos. No hay evidencia de ventajas sobre otros medicamentos terapéuticos. La selección de este medicamento para el manejo de endometriosis depende de la ruta de administración elegida ya sea intramuscular, subcutánea o intranasal. Los efectos adversos están bien documentados, los más frecuentemente presentados son bochornos, alteraciones en el sueño, sequedad vaginal y dolor articular entre otros.

El uso crónico de estos medicamentos presenta efectos adversos sobre la densidad ósea y el perfil lipídico. El porcentaje de pérdida de densidad ósea después de seis meses de tratamiento es del 4% al 6%. Lo más recomendable es el agregar dosis bajas de estrógenos así como el uso de este medicamento no más de seis meses.<sup>(14)</sup> El objetivo es lograr la supresión de la endometriosis y el mantenimiento de niveles séricos de estradiol entre 30 a 45 pg/mL. Por ejemplo con el uso agregado de estrógenos conjugados 0.625mg, asociados al acetato de medroxi progesterona 2.5mg, o al acetato de noretindrona 5mg/día. Con esta familia de medicamento se debe tener un monitoreo del perfil lipídico y sobre la densidad de la masa ósea.<sup>(14,18,19)</sup>

### Nuevas terapéuticas en estudio

#### Inhibidores de aromatasas (IAs)

El bloqueo de la actividad de la aromatasas representa una nueva generación de tratamiento para la endometriosis. Estos inhibidores de tercera generación presentan gran potencia, ellos son el **Anastrozole y Letrozole**. El resultado en el manejo del dolor asociado a la endometriosis es extraordinario, ha sido ampliamente estudiado en mujeres posmenopáusicas con endometriosis. Los inhibidores de aromatasas se clasifican en dos tipos: competitivos e inhibidores reversibles.

Aún se requieren más estudios clínicos controlados para determinar si su uso debe ser sólo o con alguna otra terapia, varias han sido las combinaciones, IAs con progestágenos, IAs con anticonceptivos orales, IAs con análogos de GnRH, los resultados con los que se cuenta actualmente han demostrado que el manejo de análogos de GnRH con Anastrozol producen un buen alivio del dolor y un tiempo más prolongado para presentar recurrencia. Parece ser que los IAs, son el parteaguas para el tratamiento de la endometriosis por lo que es adecuado tenerlos en cuenta como una opción de tratamiento no invasiva y relativamente económica.<sup>(21)</sup>

### Agentes inmunomoduladores

Debido a la implicación del sistema inmune en la patogénesis de la endometriosis la terapéutica para manipular el sistema inmunológico resulta benéfico. Diversos medicamentos han sido estudiados. La pentoxifilina es un inmunomodulador el cual apoya con producción de mediadores inflamatorios y la respuesta con células inmunocompetentes al estímulo inflamatorio. La ventaja con este medicamento es que no inhibe la ovulación y puede ser utilizado a pesar de que ocurriera embarazo con relativa seguridad. La dosis establecida es de 800mg/día durante 12 meses.

En el caso de la loxoribina en una gente inmunomodulador que se encarga de estimular la actividad de células Natural Killers.

El manejo con interferones aún no se logra evaluar adecuadamente su efectividad, y en el caso del inhibidores de TNF alfa ha sido estudiado sólo en modelos animales. Existen otras terapéuticas en estudio como el uso de inhibidores de la angiogénesis con la finalidad de evitan la neovascularización de células endometriales ectópicas; el uso de inhibidores sintéticos de MMPs20.

En resumen los estudios sobre nuevas terapéuticas en la endometriosis basadas en los mecanismo fisiopatológicos actualmente conocidos abren un gran número de posibilidades, muchos medicamentos se encuentra actualmente en investigación en modelos animales con resultados favorables, algunos otros ya aplicados en mujeres sin embargo aún faltan estudios clínicos que demuestren su efectividad frente a las terapéuticas ya conocidas.

La concepción esta contraindicada o no es posible durante el tratamiento farmacológico de la endometriosis. En cuanto al manejo farmacológico preoperatorio en el caso de pacientes con endometriosis severa, se ha recomendado que el tratamiento médico sea administrado tres meses antes de la intervención con la finalidad de disminuir la vascularización y el tamaño de las lesiones. En el caso del postoperatorio para el dolor asociado a la endometriosis se recomienda el uso de agonistas de GnRH durante un periodo no mayor de seis meses.<sup>(18)</sup>

Los metaanálisis encontrados en la base de datos de Cochrane del 2006 presentan las siguientes conclusiones con respecto a las terapéuticas farmacológicas para la endometriosis:

- El uso de danazol comparado con placebo es efectivo en el tratamiento de la sintomatología de endometriosis, y su uso debe de ser limitado por la presencia de efectos adversos androgénicos.<sup>(22)</sup>
- El danazol y la progesterona como tratamiento sustitutivo coadyuvante ha demostrado tener un efecto protector sobre la desmineralización ósea.<sup>(23)</sup>
- El manejo de AINES (naproxen) presenta una evidencia no concluyente de efectividad para el manejo del dolor causado por endometriosis. Tampoco hay evidencia de que un AINES sea más efectivo que otro.<sup>(24)</sup>
- Los datos limitados disponibles sugieren que tanto los progestágenos continuos como los antiprogestágenos son terapias efectivas en el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados con endometriosis. Los progestágenos administrados en la fase lútea no son efectivos. Estas conclusiones deberán ser aceptadas con cautela debido a la falta de datos.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se puede considerar dos formas de manejo quirúrgico, una conservadora y otra radical.

El tratamiento conservador busca preservar la integridad del aparato reproductor, tratando de eliminar la mayor cantidad posible de focos, nódulos y placas endometriósicas, liberar las adherencias que comprometen su función y reseca los endometriomas ováricos dejando la cavidad pélvica libre de enfermedad. Por otro lado el tratamiento radical que implica además provocar una castración al retirar los

ovarios, pudiendo complementarse con una histerectomía con salpingooforectomía bilateral, si se estima conveniente y esta indicada en los casos de que la sintomatología dolorosa no ceda a ningún tipo de tratamiento. El acceso quirúrgico es por laparotomía o laparoscopia prefiriéndose la segunda vía.<sup>(25)</sup> Sin embargo la laparotomía es el estándar de oro en manejo quirúrgico. La palpación y examinación del espacio retroperitoneal, la examinación intestinal con la delicada manipulación de las lesiones hacen mejor la laparotomía que la laparoscopia. Se ha demostrado incluso, que la laparotomía en pacientes con dolor pélvico persistente da mejores resultados. Por otro lado la laparoscopia puede ser utilizada para identificar remover y confirmar la presencia de lesiones tan pequeñas como 180 micras. El video monitoreo permite la ampliación y la resolución de las imágenes. La coagulación y vaporización son adecuadas en la mayoría de los casos. El láser de CO<sub>2</sub> también puede ser utilizado sobretodo en disección profunda. Las tijeras, la coagulación térmica y la corriente bipolar o unipolar son la herramientas más disponibles con adecuada utilidad.<sup>(26)</sup>

Parece ser que en el tratamiento quirúrgico de la endometriosis podemos establecer clara diferencia en cuanto al tratamiento de los estadios menos agresivos, I y II (mínima o leve) con respecto a estudio mas avanzados, como el III y IV (moderada o grave). Esto es así porque no existe consenso respecto a si los estadios mínimos o leves requieran un tratamiento quirúrgico imprescindible para mejorar los resultados reproductores, a diferencia de los estadios avanzados, en los que la cirugía si los mejora.

Diversos estudios realizados donde se evaluó si la cirugía laparoscópica aumentaba la fecundidad en mujeres con endometriosis mínima o ligera, concluyéndose que la resección o ablación laparoscópica de estadios mínimos o ligeros aumenta la fecundidad en las mujeres infértiles.<sup>(25)</sup>

La escisión laparoscópica suele ser el tratamiento más aceptado en todos los estadios de la endometriosis y puede ser realizada de forma segura con láser, electrocirugía, endotérmica o energía ultrasónica. De las dos más empleadas, la electrocirugía y el láser no parecen tener diferencias entre sí cuando se evalúan los resultados, y tampoco parecen diferir cuando se comparan con la simple escisión en los estadios leves.<sup>(25)</sup>

En relación a los endometriomas el manejo es de acuerdo al tamaño. Los endometriomas que miden menos de 5mm son biopsiados y coagulados, vaporizados o resecados. Cuando su tamaño se encuentra entre 5 mm y 2 cm de diámetro la resección de estos por lo menos debe abarcar un margen de 2 a 4 mm de estroma aparentemente sano. Endometriomas de entre 2 y 5cm deben ser abiertos y drenados. Cuando un endometrioma mide mas de 5cm se debe de retirar con la misma técnica comentada para los de menor tamaño, se busca evitar la ooforectomia, con esta técnica se tiene contemplado un procedimiento de entre 2 y 5 horas antes de tener que realizar una laparotomía.<sup>(27)</sup>

El manejo de lesiones endometriósicas en otros sitios como es la vejiga, colon, y uréteres se deberá de hacer una evaluación adecuada para determinar e individualizar la técnica quirúrgica a emplear para cada caso en particular, así como tener el entrenamiento quirúrgico adecuado para el manejo de estas lesiones.

La endometriosis profunda es la tercer modalidad de endometriosis mas frecuente, el sitio habitual es el tabique rectovaginal. La sintomatología en general se reporta con un 95% de los casos dismenorrea y 25% **dispepsia**, de acuerdo a la fisiopatología sospechada este tipo de lesiones son originadas del cérvix o del septo rectovaginal, y presenta grandes diferencias con respecto a los demás tipos de endometriosis, llegando a presentarse como una adenomiosis. La exploración clínica cuidadosa así como la ultrasonografía transrectal, así como la sonografía endorectal están recomendadas para la identificación de estas lesiones.

El manejo quirúrgico de estas lesiones nodulares endometriósicas se basa en el sitio anatómico en el que se encuentran, así como la profundidad y la invasión hacia

otros tejidos, de los cuales dependerá el abordaje quirúrgico a realizar.<sup>(27)</sup> Dada la dificultad quirúrgica que tiene la resección de estos focos endometriósicos siempre se debe de contar con un equipo interdisciplinario junto con un cirujano general.<sup>(20)</sup>

Las recurrencias tras el tratamiento quirúrgico en caso de dolor asociado a endometriosis es de el 44% de las mujeres vuelve a presentar sintomatología en el primer año. Otros estudios demuestran que a los dos años se puede tener una tasa de recurrencia del dolor del 50 al 60%.

En cuanto a la realización del procedimiento con el acrónimo sajón LUNA (Laparoscopic Uterine Nerve Ablation) se realiza una vaporización de la inserción de los ligamentos, con el empleo de láser de CO<sub>2</sub>. El tratamiento de la dismenorrea debida a la endometriosis es satisfactorio en aproximadamente el 80% de los casos.<sup>(20)</sup>

Los metaanálisis encontrados al respecto del manejo quirúrgico en la base de datos de Cochrane del 2006 reporta las siguientes conclusiones:

- Se reporta una insuficiente evidencia de que la supresión hormonal prequirúrgica en asociación con el manejo quirúrgico para la endometriosis esté asociado a mayor beneficio o mejores resultados. Si está comprobado que hay beneficio en cuanto a la puntuación para el establecimiento del estadio de acuerdo con la estadificación de la AFS, y los posibles beneficios deben ser valorados en el contexto de los efectos adversos así como del costo de la terapéutica farmacológica.<sup>(28)</sup>

- Existe evidencia de que la cirugía excisional de los endometriomas tiene resultados más favorables que si se drenan o se les realiza ablación, por lo que se esta a favor de este procedimiento quirúrgico y no se reportan datos de que exista algún efecto sobre el uso subsecuente de técnicas reproductivas.<sup>(29)</sup>

- La combinación quirúrgica del abordaje laparoscópico con la ablación láser, adherenciólisis y la ablación de nervios uterinos es un tratamiento benéfico para el manejo del dolor pélvico asociado a estadios leves o moderados de endometriosis. Esta información debe de ser tomada con precaución ya que existe pocos estudios al respecto.<sup>(30)</sup>

## SITUACIONES ESPECIALES

### Endometriosis en Adolescentes

Los estudios de endometriosis en adolescentes dentro de la literatura médica son pocos y la incidencia es difícil de establecer. Datos de la Asociación para la Endometriosis indican que el 66% de las mujeres adultas con endometriosis presentaron síntomas pélvicos antes de los 20 años, y que el 47% de ellas habían visto a un médico por lo menos cinco veces o más antes de recibir el diagnóstico de endometriosis. La gran mayoría de estudios mencionan que la edad promedio en pacientes adolescentes con endometriosis es de 15.9 años, y que sólo hay algunos casos raros donde se documenta endometriosis en mujeres premenarcas. En el estudio de Reese y colaboradores se habla de la siguiente sintomatología manifestada por las pacientes adolescentes: 95% presentan dolor pélvico cíclico o acíclico; 43% presentan dolor pélvico y náusea, 29% dispareunia, otro 29% ciclos menstruales irregulares; 25% dismenorrea; y tan sólo el 3% constipación o diarrea. Otros investigadores como Chatman, Ward y Goldstein reportan en general la misma experiencia.<sup>(15)</sup>

En adolescentes con dolor pélvico asociado a endometriosis seguido interfiere con la escuela, actividades deportivas y actividades sociales. Estas pacientes suelen tener por lo menos tres episodios de dolor abdominal manejado en algún servicio de urgencias debido a la intensidad del dolor.<sup>(15,31)</sup>

La sospecha de endometriosis aumenta cuando se tiene historia familiar de endometriosis.

La exploración física no difiere mucho de la de una paciente adulta pudiendo encontrarse una exploración normal a un dolor pélvico generalizado o masas anexiales. Sin embargo otras causas de dolor pélvico deben de ser investigadas. El ultrasonido pélvico esta indicado para la evaluación del dolor pélvico sin embargo no para el diagnóstico de endometriosis no ovárica. La elevación del marcador CA-125 puede presentarse en pacientes con endometriosis, sin embargo se encuentra mas relacionado su aumento con estadios severos y existen otras patologías pélvicas que pueden incrementar este marcador.

La laparoscopia está recomendada en las mujeres adolescentes sólo en caso de no encontrar disminución del dolor con el manejo farmacológico, además de que otras causas de dolor pélvico deben de ser descartadas.

La estadificación se realiza con la clasificación de la American Society for Reproductive Medicine para endometriosis. Se ha encontrado que pacientes adolescentes presentan el 79.6% un estadio I de endometriosis y tan sólo el 12.3% estadio II. La extensión de los implantes endometriósicos no es un indicador del grado de dolor o del pronóstico con el tratamiento. La severidad de la dismenorrea no esta en relación con el número de implantes endometriales. Vernon y colaboradores mostraron que las lesiones rojas son metabólicamente más activas que las negras o café. Estas lesiones producen más sustancias bioquímicas como prostaglandinas. El incremento en la producción de prostaglandina F esta directamente ligada con la intensidad de la contracción del músculo liso.

El manejo del dolor es la meta primaria del tratamiento de la adolescente. La meta secundaria es mantener la fertilidad.<sup>(15)</sup>

Si una adolescente menor de 18 años persiste con el dolor a pesar del uso de medicamentos hormonales combinados y AINES, la endometriosis debe ser sospechada y se le deberá de ofrecer la evaluación laparoscópica.

Si la adolescente es mayor de 18 años y tiene evidencia de una masa ovárica o tumor, se le puede ofrecer el manejo empírico con agonistas de GnRH, manejo que no debe ser rutinario por los efectos que produce este tipo de medicamentos en la formación ósea a largo plazo. Pacientes menores de 18 años queda proscrito este manejo empírico.

## INFERTILIDAD Y ENDOMETRIOSIS

La tasa de endometriosis en mujeres infértiles va de rangos desde los 4.5% al 33%. Estudios prospectivos en prevalencia de endometriosis han demostrado que estadios leves a moderados son los mas frecuentes encontrados en mujeres infértiles con dolor o sangrado uterino disfuncional, e incluso en mujeres las cuales son sometidas a procedimientos de esterilización quirúrgica.

Cuando las mujeres con endometriosis son tratadas aleatoriamente con manejo expectante o cirugía, las tasas acumuladas de embarazo muestran mejores resultados en la paciente con tratamiento que las que no lo recibieron.

Está demostrado que mujeres con leve o moderadas lesiones pueden interferir con la fertilidad.

Las mujeres con endometriosis presentan menor capacidad de implantación y una disminución en la tasa de embarazo. La fisiopatología por la cual se presenta esto aún no se conoce. Se desconocen los mecanismos intrínsecos del endometrio y del embrión en relación con el proceso de implantación, proceso el cual se piensa que está drásticamente alterado en las mujeres con endometriosis. La infertilidad por lo tanto podría estar relacionada con el folículo que resulta menor calidad en los embriones y menor capacidad para la implantación. Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos sugieren el decremento en la calidad de los oocitos y la calidad de los embriones. Basado en estas observaciones los autores describe una alteraciones del ambiente intrafolicular en la endometriosis, lo que explicaría la mala calidad de los oocitos y el resultado de los embriones con menor capacidad para su implantación. El

conocimiento sobre la presencia de defectos genómicos específicos aun no se conocen.<sup>(32)</sup>

## CONCLUSIONES

La endometriosis a pesar de ser un padecimiento ginecológico benigno es un problema clínico difícil y de gran relevancia para el ginecoobstetra por la implicación en la calidad de vida por la sintomatología asociada y la alteración reproductiva asociada. Se estima que existen millones de mujeres afectadas por la endometriosis y millones más cursan asintomáticas. Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología aún son limitados, sin embargo gracias a estos datos conocidos las terapéuticas farmacológicas se han ido enfocando cada vez mas a mecanismos específicos, evitando así menores efectos adversos. El establecimiento del diagnóstico aún es realizado sólo por procedimientos invasivos, sin embargo ya se encuentran en estudio múltiples marcadores que se espera, en un futuro, puedan servir para establecer el diagnóstico y dar un mejor seguimiento a las terapéuticas aplicadas. Es largo el proceso de por el que tiene que pasar una paciente, para establecer el diagnóstico de la enfermedad y a medida que se descubran nuevos métodos de diagnóstico se espera poder establecer el diagnóstico incluso antes de que cause manifestaciones clínicas. Aún no se encuentra un tratamiento que cure la endometriosis, la terapéutica actual limita los efectos de la endometriosis temporalmente, con grandes porcentajes de recurrencia de la enfermedad, y además con todos los efectos adversos ya conocidos. Los medicamentos que se encuentran en estudios preeliminares han demostrado una gran efectividad reduciendo la sintomatología asociada a la presencia de endometriosis. Así también en un futuro esperamos contar con medicamentos que actúen específicamente sobre la fisiopatología de la endometriosis como la manipulación del sistema inmunológico con inhibidores del TNF $\alpha$ , o sobre la actividad de las MMPs previniendo o inhibiendo el desarrollo de la endometriosis.

Los estudios sobre la influencia de la endometriosis en la infertilidad aún no muestra datos concluyentes sobre el mecanismo, se sabe que el ambiente intrafolicular se encuentra alterado dando resultados de oocitos de mala calidad y embriones con poca capacidad para la implantación, Aún no es posible hacer una prevención; pero un diagnóstico y manejo oportuno puede aminorar las consecuencias reproductivas sobre las pacientes.

## REFERENCIAS:

1	Dunselman G. Endometriosis. Patogenia de los implantes endometriósicos. En: Remohí J, Simón C, Pellicer A. Reproducción Humana. España: Mc GrawHill; 2002. pp 191-197.
2	Noriega J, Falcone T, Bedalwy M. Nuevos conceptos en la patogénesis y tratamiento de la endometriosis asociada a dolor. MEDUNAB 2003; 6: 39-45
3	Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 1-19.
4	Álvarez A. Endometriosis. Ginecol Obstet Mex 1948, 4: 190-198.
5	Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004; 364: 1789-99.
6	Preciado-Ruiz R, Torres-Calleja J, Zúñiga-Montiel JA, Martínez-Chéquer JC, Manterola-Álvarez JC y colaboradores Incidencia de la endometriosis en mujeres con infertilidad: características clínicas y laparoscópicas. Ginecol Obstet Mex 2005; 73: 471-6.
7	Anuarios Estadísticos. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Fuente consultada en mayo del 2006.
8	Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 41-61.



9	ACOG Practice Bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, Dec 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynecol Obstet 2000;71:183-96.
10	Referencia de Internet en <a href="http://www.librys.com/dioxinas/index.html">http://www.librys.com/dioxinas/index.html</a> consultada el 28 de mayo de 2006.
11	Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powidtz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. Obstet Gynecol Clin North Am 2003, 30: 95-114,xvii,ix.
12	Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. BMJ 2003; 327: 721-4.
13	Lapp T. ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. Am Fam Physician 2000; 62:1431,1434.
14	Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 133-50.
15	Attaran M, Gidwani GP. Adolescent endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 379-90.
16	Donnez J, Squifflet J, Casanas-Roux F, Pirard C, Jadoul P, Van Langendonck A. Typical and subtle atypical presentations of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 83-93.
17	Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help?. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 115-32.
18	Hooghe T. Endometriosis avances en el tratamiento farmacológico. En: Remohí J, Simón C, Pellicer A. Reproducción Humana. España: Mc GrawHill; 2002. pp 199-207.
19	Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. Obstet Gynecol Surv 2005, 60,12; 817-826.
20	Ferro J, Rossal L, Matorras R, Bosch E, Escudero E, Valencia I y cols. Tratamiento quirúrgico de la endometriosis. En: Remohí J, Simón C, Pellicer A. Reproducción Humana. España: Mc GrawHill; 2002. pp 209-219.
21	Attar E, Bulun SE. Aromatase Inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis?. Fertil Steril 2006, 85:1307-18.
22	Selak VK, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane library, Issue 1, 2006.
23	Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas para la endometriosis: densidad mineral ósea. Cochrane Library, Issue 1, 2006.
24	Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Library, Issue 1, 2006.
25	Landazabal A, Villasante A, Scheffer B, Arbués J, Requena A, Giles J. y cols. Endometriosis y técnicas de reproducción asistida. En: Remohí J, Simón C, Pellicer A. Reproducción Humana. España: Mc GrawHill; 2002. pp 221-225.
26	Martin DC, O'Conner DT. Surgical management of endometriosis-associated pain. Obstet Gynecol Clin North Am 2003, 30:151-62.
27	Donnez J, Squifflet J. Laparoscopic excision of deep endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2004, 31: 567-80.
28	Yap C, Furness s, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Library, Issue 1, 2006.
29	Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Library, Issue 1, 2006.
30	Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
31	ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet Gynecol 2005; 105: 921-7.

32	Navarro J, Garrido N, Remohi J, Pellicer A. How does endometriosis affect infertility?. <i>Obstet Gynecol Clin North Am</i> 2003 30:181-19
----	--