



Endometriosis

Endometriosis

Rodrigo Durón González¹ Pamela Bolaños Morera²

1. Médico General. Clínica Unimed

2. Médico General. Clínica Integral Cordero

Autor para correspondencia: Dra. Pamela Bolaños Morera - pamelabolanos@gmail.com

Recibido: 29-I-2018

Aceptado: 01-III-2018

Resumen

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria benigna, dependiente de estrógeno, que se caracteriza por la presencia de glándulas y estroma endometrial en un sitio distinto a la cavidad uterina. Las principales teorías sobre su patogénesis involucran la menstruación retrograda, la metaplasia del epitelio germinal, y la diseminación metastásica. Las lesiones típicamente se localizan en la pelvis; en ovarios, ligamentos uterosacros y saco de Douglas, sin embargo también pueden encontrarse fuera de esta. La enfermedad ocasiona un cuadro clínico variado que involucra dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico e infertilidad. Su diagnóstico definitivo es quirúrgico. El tratamiento médico es solo sintomático y no curativo, mientras que el quirúrgico pese a ser curativo, presenta variables tasas de recurrencia. Las técnicas de reproducción asistida mejoran significativamente las tasas de nacimientos en caso de infertilidad asociada a la enfermedad.

Palabras clave

Endometriosis, dolor pélvico, endometrioma, infertilidad, dismenorrea, inhibidores de aromatasa, agonistas GnRH.

Abstract

Endometriosis is a benign, estrogen dependent, inflammatory disease, which is characterized by the presence of endometrial glands and stroma in a site different from the uterine cavity. The main theories about its pathogenesis involve retrograde menstruation, metaplasia of the germinal epithelium, and metastatic spread. The lesions are typically located in the pelvis; in ovaries, utero sacral ligaments and Douglas pouch, but can also have an extra pelvic location. This disease has a variable clinical presentation that involves dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain and infertility. Its definitive diagnosis is surgical. Medical treatment is only symptomatic and non-curative, while the surgical treatment despite being curative has important recurrence rates. Assisted





reproduction techniques are very useful to improve birth rates in case of infertility associated with the disease.

Key words

Endometriosis, pelvic pain, endometrioma, infertility, dysmenorrhea, aromatase inhibitors, GnRH agonists.

Abreviaturas: Ciclooxigenasa-2 (COX-2), Receptor de estrógeno (ER), Prostaglandina E2 (PGE₂), Tecnologías de reproducción asistida (TRA), Resonancia magnética (MRI), Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), Etinilestradiol (EE), Estradiol (E₂) Anticonceptivos orales combinados (CHC), Acetato de medroxiprogesterona (MPA), Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), Agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a), Inducción ovárica (OI), Inseminación intrauterina (IUI), Citrato de clomifeno (CC), Manejo expectante (EM), 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSD17β2), Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Hormona anti-Mülleriana (AMH).

Introducción

La endometriosis se define como una enfermedad inflamatoria benigna, dependiente de estrógeno, caracterizada por la presencia de glándulas y estroma endometrial ectópico usualmente acompañados de fibrosis. Es una afección relativamente común y potencialmente debilitante que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. Representa uno de los trastornos ginecológicos de manejo más complejo dada su asociación con dolor pélvico e infertilidad, su comienzo insidioso, diagnóstico quirúrgico, y a menudo, naturaleza progresiva.^{1,2}

La tríada clásica de síntomas de endometriosis: dismenorrea, dispareunia y disquecia; despiertan la sospecha clínica de este trastorno. Sin embargo, la superposición sustancial de los síntomas de la endometriosis con otras afecciones que causan dolor pélvico, tanto ginecológico como no ginecológico, combinado con la limitación de la exploración pélvica para su detección, hace que el diagnóstico clínico sea desafiante. Esta naturaleza desafiante de la endometriosis, en parte, se deriva de una comprensión aún limitada de su fisiopatología. La relación entre la extensión de la enfermedad y el grado de síntomas, su efecto sobre la fertilidad y su tratamiento más apropiado siguen aún sin determinarse.^{2,3}

Epidemiología y factores de riesgo

La prevalencia de la endometriosis es difícil de determinar debido a su dificultad diagnóstica, causada por la diversidad de sus síntomas y severidad, así como por el importante número de pacientes asintomáticas. Se estima que afecta entre 6-10% de las mujeres en edad reproductiva, entre 50-60% de las mujeres y adolescentes con dolor pélvico y hasta 50% de las mujeres que





sufren de infertilidad. La prevalencia de mujeres asintomáticas es de aproximadamente un 2-50%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada.^{4,5}

La edad más común de diagnóstico es alrededor de los 40 años, sin embargo este dato proviene de un estudio de cohorte realizado a mujeres que acuden a clínicas de planificación familiar. Los factores de riesgo de la endometriosis incluyen obstrucción del flujo menstrual (ej. anormalidades mullerianas), exposición a dietilbestrol durante la vida intrauterina, exposición prolongada a estrógenos endógenos (ej. menarca temprana, menopausia tardía, obesidad), ciclos menstruales cortos, bajo peso al nacer y exposición a sustancias disruptivas-endocrinas.⁶

Estudios familiares y en gemelos sugieren un componente genético, el consumo de carne roja y grasas trans se asocia con un riesgo elevado de endometriosis confirmada laparoscópicamente, mientras que el consumo de frutas, vegetales verdes y ácidos grasos n-3 de cadena larga se asocia a una reducción del riesgo, la lactancia prolongada y la multiparidad son factores protectores. La endometriosis se asocia con un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes y cáncer de ovario endometroide y de células claras, así como con otros tipos de cáncer, incluidos el linfoma no Hodgkin y el melanoma.⁵

Patogénesis

La patogénesis de la endometriosis es desconocida, pero las principales teorías incluyen menstruación retrógrada, inmunidad alterada, metaplasia del epitelio germinal y diseminación metastásica. Estudios recientes también involucran células madre y orígenes genéticos de la enfermedad.¹

No hay consenso sobre el origen histológico de la endometriosis. Sampson propuso que los fragmentos del endometrio menstrual se desplazan de manera retrograda a través de las trompas de Falopio, se implantan en las superficies peritoneales y persisten allí. Este mecanismo se demostró en modelos primates, se observó en humanos, y se confirmó por la observación de que la endometriosis ocurre exclusivamente en especies que menstrúan (es decir, humanos y otros primates).⁷

Por el contrario, la hipótesis de la metaplasia celómica propone que la génesis de las lesiones endometriósicas dentro de la cavidad peritoneal es la diferenciación de las células mesoteliales en tejido similar al endometrio.⁷

Una tercera hipótesis sostiene que el tejido menstrual de la cavidad endometrial viaja a otros sitios a través de venas o vasos linfáticos. Otra propuesta es que las células sanguíneas circulantes que se originan en la médula ósea pueden diferenciarse en tejido endometriósico en varios sitios.⁷

Probar o refutar estas hipótesis es desafiante, debido a la dificultad de construir modelos clínicamente relevantes. La hipótesis de implantación de Sampson es un mecanismo plausible para la mayoría de las lesiones endometriales, pero no explica por qué la endometriosis se desarrolla en algunas, pero no en la mayoría de las mujeres. La mayoría de las mujeres tienen reflujo menstrual en la cavidad peritoneal, pero la endometriosis ocurre en solo 5 a 10%.⁷





Defectos moleculares o anomalías

inmunológicas: uno de estos mecanismos (o ambos) podría explicar la implantación exitosa del reflujo endometrial en la superficie peritoneal.⁷

Existen claras distinciones moleculares entre el tejido endometrial y el endometriósico, como la sobreproducción de estrógeno, prostaglandinas y citoquinas en el último.⁷

Orígenes del estrógeno en la endometriosis: El estradiol promueve el crecimiento del tejido endometrial ectópico.⁸

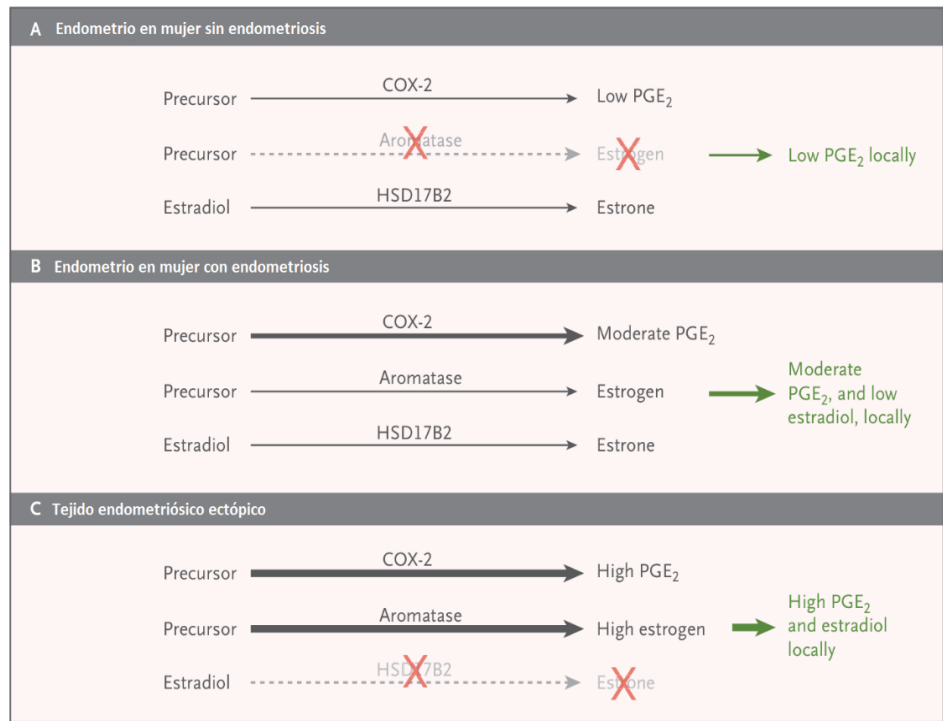


Imagen 1: Endometrio normal y endometriosis.

En el tejido endometrial normal (Panel A), poca actividad de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), y por lo tanto la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) es baja. No hay producción local de estrógeno debido a la ausencia de aromatasas. Durante la fase lutea la enzima dependiente de progesterona 17β-hidroxisteroide deshidrogenasa 2 (HSD17β2) cataliza la conversión del estradiol biológicamente activo en estrona que es menos estrogénica. En el endometrio de una mujer con endometriosis (Panel B), hay un sutil incremento en la actividad de la COX-2 y detectable actividad de la aromatasas. En el tejido endometriósico ectópico (Panel C) hay anomalías moleculares marcadas que incluyen niveles altos de COX-2 y aromatasas. La producción aumentada de PGE₂ en los tejidos endometriales normales y ectópicos puede causar dolores menstruales severos y dolor pélvico crónico. Niveles tisulares de estradiol son altos, debido a que el estradiol es sobreproducido por la aromatasas y no es metabolizado debido a la actividad deficiente de HSD17β2. El incremento en el grosor de las flechas indica actividad enzimática elevada. Modificada de Bulun, S. (2009)

Tres sitios principales en el cuerpo producen estrógeno en las mujeres con endometriosis. Primero, el estradiol secretado por el ovario alcanza el tejido endometriósico a través de la circulación, y la ruptura folicular durante cada ovulación provoca el derrame de grandes cantidades de estradiol directamente sobre los implantes pélvicos. En segundo lugar, la aromatasas en el tejido adiposo y la piel cataliza la conversión de la androstenediona circulante a estrona, que posteriormente se convierte en estradiol, ambos, la estrona y el estradiol, pueden entrar en la circulación y llegar a los sitios de endometriosis. Otra fuente de estrógenos es el colesterol que se convierte en estradiol localmente en la endometriosis, porque el tejido endometriósico expresa un conjunto completo de genes esteroidogénicos, incluyendo la enzima aromatasas (imagen 1). La





actividad de la aromataza periférica, local, o ambas, puede ser particularmente importante en la persistencia de la endometriosis.⁷

Resistencia a la progesterona en la endometriosis: A diferencia del efecto claramente desfavorable del estrógeno en la endometriosis, el papel de la progesterona se ha mantenido ambiguo principalmente por tres razones. Primero por el papel protector de la progesterona con respecto al cáncer de endometrio, en el que hay proliferación de células epiteliales. Este papel se ha relacionado de manera inapropiada con la endometriosis, que consiste principalmente en células estromales con una baja tasa de apoptosis y poca diferenciación. En segundo lugar, los tratamientos para el dolor basados en progestina son, en el mejor de los casos, variablemente efectivos, especialmente en pacientes que previamente han recibido otras formas de tratamiento.

Las progestinas probablemente reducen el dolor al suprimir o atenuar la ovulación. Sin embargo, un efecto directo de las progestinas en el tejido endometriósico no se puede descartar. En tercer lugar, un espectro de antiprogestinas con una mezcla de propiedades agonistas y antagonistas (moduladores selectivos del receptor de progesterona) puede reducir el dolor pélvico asociado a la endometriosis de manera más efectiva que las progestinas. Sumado a todo esto, el tejido endometriósico produce grandes cantidades de progesterona y contiene niveles mucho más bajos de receptores de progesterona que el endometrio normal. Estas observaciones aparentemente desiguales dificultan la formación de una hipótesis unificada con respecto al papel de la progesterona en la endometriosis.⁷

La progesterona induce la diferenciación de las células endometriales estromales (decidualización) y epiteliales (da como resultado el fenotipo secretor). Los marcadores moleculares de la acción de la progesterona en el endometrio incluyen un aumento en la producción de glicodelina epitelial (una glicoproteína producida por el endometrio secretor durante la fase lutea) y prolactina estromal. La progesterona, sin embargo, induce la expresión de niveles mucho más bajos de prolactina en las células del tejido endometriósico que en las células del estroma endometrial, lo que sugiere que la resistencia a la progesterona puede tener un rol en la endometriosis.⁷

En el endometrio, la progesterona ejerce un efecto antiestrogénico, en parte mediante la inducción de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSD17B2), que cataliza la conversión de estradiol biológicamente potente a la estrona mucho menos estrogénica (imagen 1). La progesterona actúa a través de receptores de progesterona en células del estroma endometrial para aumentar la formación de ácido retinoico, que a su vez induce la expresión de HSD17B2 en células epiteliales endometriales de forma paracrina. Las células del estroma endometriósico, sin embargo, no responden a la progesterona y, por lo tanto, no producen ácido retinoico, lo cual conduce a la falta de HSD17B2 epitelial y la incapacidad de inactivar el estradiol. Esto en combinación con una alta producción de estradiol debido a la actividad aberrante de la aromataza contribuye a los niveles anormalmente altos de estradiol en este tejido.⁷

Perfiles de expresión génica del endometrio de mujeres con y sin endometriosis ha demostrado que varios genes blanco de la progesterona se disregulan durante la implantación, momento en el cual el endometrio está expuesto a los niveles más altos de la misma. Por ejemplo, el gen





prototipo sensible a la progesterona, glycodeлина, está regulado a la baja en el endometrio de mujeres con endometriosis, en comparación con mujeres sin endometriosis. Estos hallazgos sugieren que el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis también muestra resistencia a la progesterona.⁷

Se ha demostrado consistentemente que el tejido ectópico expresa diferentes niveles del receptor de estrógeno (ER) α y β en comparación con el tejido eutópico, estando ER β presente en niveles marcadamente más altos en el tejido ectópico. Se ha sugerido que la metilación deficiente del promotor del gen que codifica el ER β da como resultado la sobreexpresión patológica del mismo en la endometriosis, esto a su vez suprime la expresión de ER α y disminuye la inducción mediada por estradiol del receptor de progesterona en células endometriósicas. Se cree que este mecanismo contribuye a la resistencia a las acciones selectivas de la progesterona en estas células.⁸

Por otro lado la inflamación secundaria a endometriosis podría inducir resistencia a la progesterona al alterar su vía de señalización, esto a través de mecanismos de competencia o interferencia con factores de transcripción proinflamatorios. Varios intermediarios importantes, como la proteína chaperona FKBP4 o el coregulador Hic-5, están alterados en la endometriosis. Por lo tanto, no se puede excluir que la respuesta inflamatoria a la implantación de células ectópicas contribuya a la expresión dinámica de hormonas esteroideas demostrada en algunas lesiones. La perturbación esteroidea es crítica para todo el proceso gradual de formación de la lesión endometriósica, ya que se ha demostrado que involucra propiedades de adhesión tisular, actividad de metaloproteinasas de matriz y el desencadenamiento de una respuesta angiogénica.⁸

La resistencia a la progesterona es también es explicable por los niveles extremadamente bajos de receptores de progesterona en el tejido endometriósico. En el endometrio, los niveles de las isoformas del receptor de progesterona, PR-B y PR-A, aumentan progresivamente durante la fase proliferativa, llegando a su pico inmediatamente antes de la ovulación, y disminuyendo después de la misma, lo que sugiere que el estradiol estimula el aumento en los niveles de receptores de progesterona. Por el contrario, PR-B es indetectable, y PR-A es marcadamente reducido, en tejidos endometriósicos.⁷

Patología

Las lesiones endometriales pélvicas han sido esquemáticamente subdivididas en: implantes peritoneales superficiales (imagen 2A), quistes ováricos (endometriomas)(imagen 2B) y nódulos o placas profundas (que pueden involucrar e infiltrar individualmente a los parametrios, saco de Douglas, pared anterior del recto, fórnix vaginal posterior, saco uterino anterior, músculo detrusor de la vejiga, uréteres y colon sigmoides)(imagen 2C).⁶

La endometriosis profunda se define como una masa sólida situada a una profundidad mayor a 5 mm por debajo del peritoneo, y ésta es quirúrgicamente desafiante cuando involucra órganos como el intestino, la vejiga o los uréteres.⁹



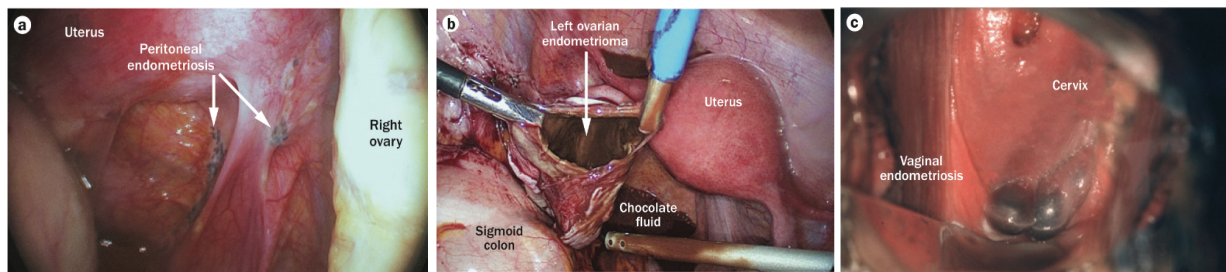


Imagen 2: Ejemplos visuales de las formas más frecuentes de endometriosis. A: Implantes peritoneales endometrióticos azulados en ambos aspectos, lateral y medial del ligamento uterosacro derecho, en el saco de Douglas postero-uterino. B: Endometrioma ovárico izquierdo. El quiste ha sido abierto y sus márgenes son sujetos con dos microforceps atraumáticos. La pared de la pseudocavidad está cubierta con sangre antigua, espesa y alquitranada (fuido chocolate), que también llena la porción más profunda del saco de Douglas. C: Nódulos endometrioides en el área retrocervical. Lesiones endometrioides azuladas características infiltran la parte posterior del fornix vaginal. Tomado de Vercellini, P et al. (2014)

Los depósitos endometriales se parecen clásicamente a las lesiones oscuras por "quemaduras de pólvora", pero su apariencia a menudo es más sutil, apareciendo como vesículas transparentes, que pueden ser pasados por alto por cirujanos inexpertos.¹

Existe controversia sobre si los 3 tipos de lesiones tienen un origen único o diverso. Los endometriomas muestran características anatómicas distintas, no compartidas por otros quistes ováricos benignos, y se han definido como pseudoquistes, debido a que están formados por un hematoma extraovárico, rodeado de parénquima ovárico duplicado. Este hallazgo explica por qué la "enucleación" quirúrgica de la pseudocápsula en realidad implica la eliminación de parte de la corteza gonadal, pérdida de folículos y reducción de la reserva ovárica. Según algunos expertos, la ovulación es crucial en el desarrollo de quistes endometriósicos.⁸

Los fragmentos endometriales que refluyen a través de las trompas generalmente se implantan en la pelvis siguiendo el principio de la gravedad, este hecho explica la afectación frecuente de la parte más profunda del saco de Douglas. Además, la distribución de lesiones en órganos bilaterales (ovarios, uréteres, colon ascendente y descendente, ligamentos redondos y nervios ciáticos), es asimétrico, probablemente como resultado de las diferencias anatómicas entre la hemipelvis derecha y la izquierda que facilitan la implantación en un lado con respecto al otro, como un ejemplo, el ovario y uréter izquierdo son más frecuentemente afectados que los derechos. Las lesiones de endometriosis se observan en otros órganos, incluidos el hígado, el diafragma, la pleura, el pulmón y el ombligo, aunque con mucho menos frecuencia en comparación con estructuras pélvicas.⁸

Presentación Clínica

Las manifestaciones clínicas de la endometriosis son variables e impredecibles tanto en su presentación como en su curso.³

Dolor: La endometriosis es la causa más común de dolor pélvico crónico. Los síntomas generalmente se desarrollan tan temprano como la adolescencia y persisten después la menopausia en algunas mujeres. Los dos síntomas de dolor más frecuentemente relacionados a la endometriosis son dismenorrea (80%) y dispareunia profunda (30%).^{1,4,8}

Dado que la dismenorrea primaria es muy común en pacientes adolescentes, distinguir esta de la endometriosis puede ser difícil. El dolor puede ser continuo u ocurrir de forma impredecible e intermitente a través del ciclo menstrual, su carácter puede ser sordo, pulsátil o agudo, y puede estar exacerbado por la actividad física. El dolor puede no estar confinado a la pelvis, no ser siempre cíclico y es común en la parte baja de la espalda.^{1,5,10}

Otros síntomas incluyen disquecia (dolor pélvico con la defecación), disuria y dolor pélvico crónico. Un gran estudio de casos y controles basado en la atención primaria mostró que el 25% de las mujeres con endometriosis reportó dismenorrea a su médico general en los tres años anteriores al diagnóstico, el 24% reportó síntomas de las vías urinarias, 11% reportaron síntomas relacionados con las relaciones sexuales, 2% reportaron sangrado rectal o disquecia, y el 16% informó de dolor pélvico. Si bien estos síntomas también pueden estar presentes en mujeres sin endometriosis, ocurren con mucha menos frecuencia.¹

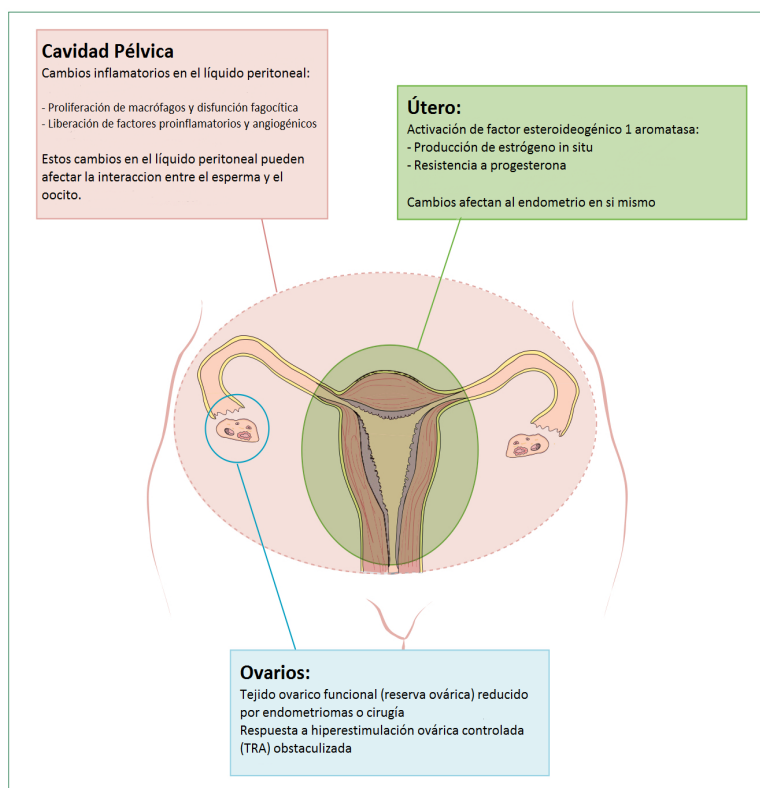


Imagen 3: Efectos de la endometriosis en la reproducción humana. Modificado de De Ziegler, D. et al (2010). TRA: Tecnologías de reproducción

El dolor asociado a la endometriosis puede no correlacionarse con la etapa de la enfermedad, pero puede haber cierta asociación con la profundidad de la infiltración de las lesiones. La defecación dolorosa durante la menstruación y la dispareunia severa son los síntomas más predecibles de infiltración endometriósica profunda.³

Los mecanismos por los cuales la endometriosis causa dolor son poco conocidos, pero incluyen potencialmente la estimulación hormonal de los depósitos, la estimulación de las vías neuronales, la inflamación, el sangrado local, o una combinación de todos estos. La sensibilización del sistema nervioso central al dolor puede conducir a un dolor pélvico crónico incluso sin



estimulación

continua.¹

Infertilidad: un estimado de 25-50% de las mujeres con infertilidad tienen endometriosis y alrededor del 30-50% de las mujeres con endometriosis tienen infertilidad.¹

Existe una buena correlación entre cantidad, tipo y ubicación de lesiones endometriósicas y los síntomas dolorosos encontrados. Por el contrario, los vínculos entre la endometriosis y la infertilidad son menos claros, aunque la asociación está clínicamente reconocida. La visión predominante al día de hoy es que la infertilidad en la endometriosis es multifactorial, con muchas formas identificadas por las cuales la endometriosis posiblemente interfiere con la reproducción.¹¹ (imagen 3)

Una evaluación tanto de la paciente como de su pareja está indicado en casos de infertilidad asociada.⁵

Evaluación diagnóstica

Examen físico: En la endometriosis el examen pélvico puede ser completamente normal.⁴ Sin embargo, el dolor focal o la sensibilidad al examen pélvico está asociado con endometriosis en el 66% de los pacientes y con enfermedad pélvica en 97% de los mismos. Una masa pélvica, órganos pélvicos inmóviles, y nódulos rectovaginales son sugestivos de endometriosis pero no son diagnósticos debido a su poca sensibilidad y especificidad.⁵

La endometriosis ureteral debe considerarse siempre que un nódulo es palpado en el saco de Douglas o en el ligamento uterosacro durante la examinación rectovaginal. Existe evidencia de que realizar el examen durante la menstruación ayuda a hacer el diagnóstico, pero muchas mujeres no serán anuentes a ser examinadas en este momento.^{4,9}

Imágenes: La ultrasonografía es la modalidad de imágenes de primera línea para la evaluación de la endometriosis pélvica, pero tiene limitaciones con respecto al campo de visión y a ser operador dependiente.¹²

Una revisión sistemática ha demostrado que la ecografía transvaginal puede identificar de manera fiable los endometriomas y las adherencias o fluido pélvico, y que la endometriosis ovárica tiene características claras y reproducibles a la ultrasonografía. La ecografía Doppler puede ayudar a establecer el diagnóstico, este estudio característicamente muestra escaso flujo sanguíneo en un endometrioma, flujo normal en el tejido ovárico sin patología y aumento de flujo en tumores ováricos. La ecografía no puede detectar con fiabilidad depósitos pequeños de endometriosis (<1 cm) ni la profundidad de infiltración. La ecografía transvaginal con preparación intestinal y la ultrasonografía transrectal pueden detectar lesiones infiltrantes que afectan el intestino, la vejiga y la bolsa rectovaginal.^{1,5}

La resonancia magnética (MRI) se realiza generalmente como un examen adicional en casos complejos o antes de la cirugía y es altamente preciso en la evaluación de la endometriosis. La opinión de expertos sugiere que la resonancia magnética puede ser valiosa en el diagnóstico de la endometriosis infiltrante profunda, con enema de contraste que ayuda a detectar una baja invasión colorrectal. Los estudios comparativos, sin embargo, sugieren que la resonancia



magnética en general es menos precisa que la ecografía transvaginal para detectar posibles focos de endometriosis.^{1,12}

Laboratorio: Pese a que se han propuesto más de 100 posibles biomarcadores para la endometriosis, una revisión sistemática encontró que ninguno ha demostrado ser clínicamente útil. Los niveles de CA-125 pueden estar elevados en la endometriosis, pero esta prueba no se recomienda para fines de diagnóstico debido a su baja sensibilidad y especificidad.^{1,5}

Diagnóstico quirúrgico:

La combinación de laparoscopia y verificación histológica de glándulas y/o estroma endometrial es considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico histológico de la endometriosis suele ser directo y se basa en la presencia típica tanto de glándulas como de estroma endometrial en las muestras, aunque el diagnóstico se puede hacer cuando solo uno de estos componentes está presente.^{12,13}

Las glándulas casi siempre tienen una apariencia evidentemente endometrial (imagen 4A, B) que puede variar desde endometrio inactivo o proliferativo (u ocasionalmente, secretor) a hiperplásico.¹³

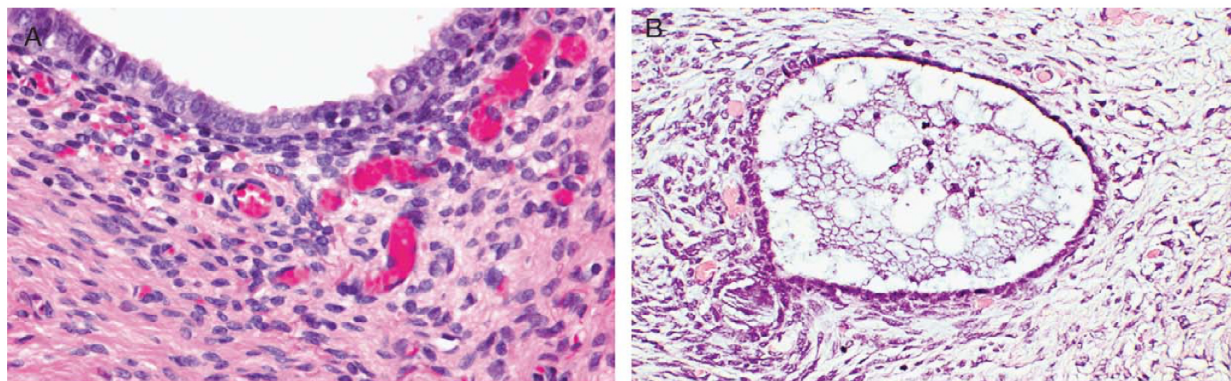


Imagen 4: A: endometriosis típica en la que se aprecia parte de una glándula endometrial y un delgado acumulo de estroma periglandular endometrial que contiene vasos sanguíneos dilatados. B: Glándula endometriótica con poco tejido periglandular estromal (izquierda del campo). El estroma restante es edematoso y tiene apariencia inespecífica. Tomado de Clement, P. (2007)

Muchos problemas diagnósticos pueden surgir como resultado de alteraciones o ausencia de los componentes glandulares o estromales. La dificultad diagnóstica en estos casos puede incrementar si el tejido se limita a una muestra de biopsia muy pequeña. La apariencia del componente glandular puede verse alterada por cambios hormonales y metaplásicos, así como atipia citológica e hiperplasia. El componente del estroma puede ser oscurecido o borrado por infiltrados de espuma e histiocitos pigmentados, fibrosis, elastosis, metaplasia del músculo liso, cambio mixoide y cambio decidual.¹³

Con la excepción de la endometriosis vaginal, la obtención de un diagnóstico histológico requiere cirugía y, a ese punto, la eliminación de las lesiones es inevitable. De hecho, el punto de partida terapéutico para la mayoría de las mujeres con endometriosis es un procedimiento quirúrgico. Sin



embargo, siempre que sea posible, el diagnóstico y la cirugía para la endometriosis deben distinguirse claramente. Algunos expertos creen que la endometriosis puede sospecharse y debe ser diagnosticada incluso en ausencia de una confirmación histológica, y que la cirugía no debe ser obligatoria, si no se pueden prever beneficios terapéuticos claros de la intervención. Esta noción está incluida en algunas pero no todas las pautas internacionales.⁸

La combinación de síntomas, signos y hallazgos ecográficos generalmente es confiable en el diagnóstico no quirúrgico de endometriosis. Una prueba terapéutica con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, o con anticonceptivos orales combinados (uso continuo) durante tres meses en casos sospechosos, también pueden usarse para ayudar con el diagnóstico. Los síntomas causados por endometriosis generalmente disminuyen rápidamente durante el tratamiento con agonistas de GnRH, debido al hipoestrogenismo inducido. Sin embargo, el alivio de los síntomas es sugestivo de "dolor pélvico sensible a hormonas" y no necesariamente de endometriosis, ya que otras condiciones responden al hipoestrogenismo. El diagnóstico de exclusión también es importante, ya que la ausencia de alivio del dolor reduce en gran medida la probabilidad de que la endometriosis sea la causa de los síntomas.^{4,8}

Indicaciones para laparoscopia

La presencia de dolor menstrual no necesariamente indica una patología subyacente, pero según el consenso de expertos, la laparoscopia debe considerarse cuando los síntomas son severos y/o persistentes a pesar del tratamiento médico. La laparoscopia puede estar indicada para la investigación de la infertilidad en mujeres asintomáticas. La permeabilidad tubárica se puede investigar con métodos ambulatorios como la histerosalpingosonografía con contraste o la histerosalpingografía, pero es poco probable que estos métodos muestren enfermedad pélvica. Las mujeres con dolor pélvico crónico también reportan beneficios emocionales, sociales y de empleo tras la confirmación del diagnóstico de la endometriosis.¹

Estadificación: Se han propuesto numerosos esquemas de clasificación para describir la endometriosis en base a su ubicación anatómica y gravedad de la enfermedad. La clasificación de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), que es el sistema más comúnmente utilizado, fue revisada por tercera vez en 1996, pero todavía tiene limitaciones. Esta clasifica la extensión laparoscópica de la enfermedad en mínima, leve, moderada y grave (I, II, III, IV). En general, las etapas mínimas y leves corresponden a enfermedad peritoneal, estadio moderado a un endometrioma >3cm y estadio severo a endometriomas bilaterales y/o obliteración completa del saco de Douglas. Mientras que las adherencias afectan la atribución de puntaje de manera sustancial, las lesiones profundas clínicamente importantes no reciben puntos específicos. Aunque es ampliamente utilizado, no se ha demostrado que este esquema esté relacionado con la frecuencia y gravedad de los síntomas o el pronóstico reproductivo.^{2,3,8}

Historia natural

Evaluar el curso natural de la endometriosis sintomática es difícil ya que casi todas las adolescentes reportan períodos dolorosos, y no es posible excluir un diagnóstico de endometriosis





sin pruebas invasivas. No está claro si la endometriosis es una enfermedad progresiva y, de ser así, qué factores regulan su progresión. Los estudios de observación en mujeres no tratadas con infertilidad sugieren que los depósitos pueden retroceder espontáneamente en hasta un tercio y el progreso es de alrededor del 50% en 6-12 meses. También se desconoce si el tratamiento temprano reduce la progresión de la enfermedad.¹

Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis dependerá de la gravedad de los síntomas, los planes reproductivos, la edad de la paciente, su historial médico, y los perfiles de efectos secundarios de tratamientos quirúrgicos y médicos.¹

Manejo médico

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Los AINES tienen un efecto favorable sobre la dismenorrea primaria, por esto son ampliamente utilizados como un tratamiento de primera línea del dolor asociado a endometriosis. Sin embargo un análisis de Cochrane encontró datos insuficientes para demostrar que reduzcan significativamente el dolor asociado a esta.^{14,15}

Anticonceptivos hormonales combinados (CHC): los anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol (EE) y progestina pueden usarse de forma cíclica o continua para el tratamiento de la endometriosis. El uso continuo parece dar como resultado un mejor control del dolor, y tal régimen puede hacer que los CHC sean más comparables con los análogos de GnRH, que también producen amenorrea. Aunque no existen estudios comparativos directos sobre el uso extendido de análogos de GnRH y CHC, el uso de CHC cíclico se compara favorablemente con los análogos de GnRH en el tratamiento de la dispareunia y el dolor pélvico no cíclico. Aunque los CHC que contienen progestinas androgénicas más antiguas se han preferido en el tratamiento de la endometriosis, las progestinas de nueva generación también parecen tener una buena eficacia. Pese a que se ha defendido el uso de píldoras con dosis bajas de EE debido a las acciones proliferativas conocidas del estrógeno sobre la endometriosis, EE parece potenciar los efectos antiproliferativos de la progestina al inducir la expresión del receptor de progesterona in vitro. La dosis óptima de EE en los CHC para la endometriosis no se ha definido, y por lo tanto, la selección de CHC debe basarse en el perfil de efectos secundarios y las características subyacentes del paciente, como la edad, las afecciones médicas, el tabaquismo y los antecedentes familiares. El componente de progestina de los CHC da como resultado la decidualización con atrofia subsiguiente del endometrio eutópico y también parece tener varios otros mecanismos de acción, incluida la inhibición de las metaloproteasas de la matriz, que promueven la invasión del tejido endometrial ectópico y los efectos antiangiogénicos.²

Progestágenos: Tanto las progestinas de acción prolongada como las de acción corta son eficaces en el tratamiento de la endometriosis.²

Los progestágenos más comúnmente usados para el tratamiento de la endometriosis incluyen acetato de medroxiprogesterona (MPA) y derivados de 19-nortestosterona (por ejemplo, levonorgestrel, acetato de noretindrona y dienogest). Al igual que con los anticonceptivos orales,





su mecanismo de acción propuesto implica decidualización y posterior atrofia del tejido endometrial.¹⁵

Los efectos secundarios típicos de los anticonceptivos de únicamente progestina incluyen sangrado errático, aumento de peso y cambios en el estado de ánimo. Sin embargo, la reducción del dolor está en el rango de 70% a 100%, y por lo tanto, la satisfacción del paciente y el cumplimiento en el contexto de la endometriosis son buenos. Con los anticonceptivos de únicamente progestina, la administración continua típica produce altas tasas de amenorrea, y esto probablemente contribuya al control del dolor.²

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) representa una opción de tratamiento reciente para la endometriosis, que minimiza los efectos secundarios sistémicos debido a sus acciones mayormente localizadas. Los datos recientes de varios estudios apoyan el uso del LNG-IUS como una opción de primera línea en el tratamiento médico de la endometriosis, así como para el control de su recurrencia después de la cirugía. En particular, un ensayo controlado aleatorio (ECA) que comparó el LNG-IUS con análogos de GnRH encontró una eficacia similar en el control del dolor relacionado con la endometriosis. Un reciente metanálisis coincidió con este hallazgo y, además, enfatizó el perfil de efectos secundarios favorable de LNG-IUS en comparación con los análogos de GnRH, que causan la pérdida ósea y otros efectos hipoestrogénicos. El LNG-IUS también tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, ya que disminuye los niveles de colesterol total y de baja densidad, sin cambios en los niveles de colesterol de alta densidad.²

Existen datos limitados, pero prometedores, para el uso de la barra implantable de etonogestrel en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis ya que tiene un efecto beneficioso conocido ante la dismenorrea. Un estudio aleatorio controlado reciente demostró una disminución significativa del dolor (68% después de 6 meses de uso en comparación con 54% en el grupo MPA), y la satisfacción del paciente en ambos grupos fue de aproximadamente 60%. Aunque como el MPA, el etonogestrel tiene el efecto frecuente de hemorragia intercurrente, puede ser preferible al MPA en el contexto del índice de masa corporal elevado y tiene la ventaja adicional de 3 años de depresión ovárica después de la implantación subdérmica.²

Otras progestinas y antiprogestinas: Varios estudios demuestran que la progestina dienogest mejora el dolor pélvico en el contexto de la endometriosis, con efectos beneficiosos persistentes durante 6 meses después de su interrupción. Además, aunque dienogest es un derivado de 19-nortestosterona, carece de los efectos secundarios androgénicos comunes de otros en este grupo. Lamentablemente, aunque dienogest se usa ampliamente en Europa, Australia y Japón, no está disponible en los Estados Unidos. Del mismo modo, las antiprogestinas gestrinona y mifepristona tampoco están aprobadas para su uso, pero representan posibles tratamientos médicos alternativos para la endometriosis a través de un efecto de abstinencia progestacional.²

Danazol: Danazol es un derivado de 17 a-ethinyltestosterona que actúa principalmente inhibiendo el aumento de LH y la esteroidogénesis y aumentando los niveles de testosterona libre. Los efectos secundarios hiperandrogénicos son comunes e incluyen hirsutismo, acné, aumento de peso y agravamiento de la voz. Por lo general, este medicamento se administra por





vía oral; sin embargo, se ha informado sobre la administración vaginal y los sistemas de administración vaginal e intrauterina. Cuando se comparó con el placebo, el tratamiento con danazol fue efectivo para aliviar los síntomas dolorosos debido a la endometriosis y los puntajes laparoscópicos mejoraron. Danazol proporcionó un alivio del dolor comparable a GnRH-a, pero no fue tan bien tolerado.¹⁵

Agonistas de GnRH: El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) para la endometriosis se ha estudiado más extensamente que otros regímenes de tratamiento médico. Los GnRHa son formas modificadas de GnRH que se unen a los receptores en la hipófisis pero tienen una vida media más larga que la GnRH nativa, y esto da como resultado una regulación a la baja del eje pituitario-ovárico y el hipoestrogenismo. El posible mecanismo de acción para aliviar el dolor de la endometriosis implica la inducción de amenorrea y atrofia endometrial progresiva.²

Los efectos secundarios se relacionan principalmente con el estado hipoestrogénico inducido e incluyen bochornos, sequedad vaginal, disminución de la libido, cambios de humor, dolor de cabeza y agotamiento del mineral óseo. A pesar de los importantes efectos secundarios hipoestrogénicos, el tratamiento con GnRHa, en forma inyectable o de aerosol nasal, sigue siendo un pilar en el tratamiento de la endometriosis debido a la supresión ovárica confiable. Un gran metanálisis demostró que los análogos de GnRH mejoran el dolor relacionado con la endometriosis en un 60% a 100%.¹⁸

Un análisis de Cochrane encontró que los GnRHa fueron más efectivos que el placebo para el alivio del dolor por endometriosis con niveles de eficacia comparables al LNG-IUS y danazol. Sin embargo, no son superiores a otros métodos como los anticonceptivos orales combinados como terapia de primera línea.^{3,15}

Para reducir los efectos negativos de la privación de estrógeno (por ejemplo, desmineralización ósea, bochornos) y permitir periodos de tratamiento más largos, se ha recomendado una terapia de "complemento" con acetato de noretindrona o una combinación de estrógeno y progestágeno. Este régimen de tratamiento disminuye la pérdida ósea observada con GnRHa solos y también reduce la gravedad de los efectos secundarios hipoestrogénicos asociados con el tratamiento. La teoría subyacente del tratamiento complementario es la hipótesis del umbral estrogénico, que sostiene que la cantidad de estrógeno y/o progestágeno necesaria para prevenir bochornos, pérdida ósea y otros síntomas, es menor que la que estimularía la endometriosis.¹⁵

La terapia de complemento debe iniciarse al mismo tiempo que el agonista en lugar de retrasarla hasta que haya ocurrido un período de hipoestrogenismo. Se ha demostrado que este enfoque disminuye la pérdida ósea y mejora los síntomas vasomotores y la adherencia al tratamiento.¹⁵

Inhibidores de aromatasas: Aromatasa p-450 es la enzima clave para la biosíntesis de estrógenos ya que cataliza la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol (E2). La expresión de aromatasas se encuentra consistentemente en lesiones endometrióticas y en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, mientras que está ausente en el endometrio eutópico de mujeres sin la enfermedad. Esta observación puede ayudar a explicar la presencia de





endometriosis en mujeres posmenopáusicas y la persistencia de síntomas de la enfermedad en algunas pacientes que reciben tratamiento con GnRHa.^{15,16}

La prostaglandina E2 (PgE2) se ha identificado como el inductor más potente de la actividad de aromatasa en las células endometriósicas y el estrógeno regula la formación de PgE2 estimulando la ciclooxigenasa-2. Por lo tanto, se establece un ciclo de retroalimentación positiva para la continuación de los estrógenos locales y la producción de PgE2 en el tejido patológico, lo que posiblemente conduzca a las características proliferativas e inflamatorias de la endometriosis.¹⁶

La síntesis de estrógeno es bloqueada por los inhibidores de la aromatasa, que son, como resultado, eficaces para disminuir el dolor pélvico debido a la endometriosis. En las mujeres premenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa deben usarse junto con la supresión ovárica porque de lo contrario la inducción de la ovulación (OI), es un efecto secundario problemático. En mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa pueden tratar la producción de estrógeno local independiente de gonadotropinas en implantes endometriósicos, que pueden haber persistido luego de la menopausia natural o quirúrgica.²

Las limitaciones de los inhibidores de la aromatasa incluyen efectos negativos sobre el hueso, su uso fuera de etiqueta y los efectos desconocidos a largo plazo. La combinación de CHC e inhibidores de la aromatasa puede derogar la pérdida ósea en mujeres premenopáusicas con endometriosis.²

Los tratamientos farmacológicos contra la endometriosis son sintomáticos y no citoreductores, las lesiones sobreviven cualquier droga, a cualquier dosis, durante cualquier período de tiempo, y se encuentran listas para reanudar su actividad metabólica ante la suspensión del tratamiento.⁸

Manejo quirúrgico: Los abordajes quirúrgicos para aliviar el dolor relacionado con la endometriosis pueden usarse como terapia de primera línea o iniciarse después de terapias médicas fallidas. Los procedimientos quirúrgicos incluyen extirpación, fulguración o ablación con láser de implantes endometriósicos en el peritoneo, escisión, drenaje o ablación de endometriomas, resección de nódulos rectovaginales, lisis de adherencias o interrupción de las vías nerviosas.⁵

La laparotomía y la laparoscopia son igualmente efectivas en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, pero la cirugía laparoscópica generalmente se asocia con menos dolor, una estancia hospitalaria más corta y una recuperación más rápida, así como un mejor resultado cosmético, por lo que generalmente se prefiere a la cirugía abierta. La escisión de las lesiones puede ser preferible con respecto a la posibilidad de recuperar muestras para la histología. Además, es poco probable que las técnicas de ablación sean adecuadas para las formas avanzadas de endometriosis.¹⁴

Un gran metanálisis mostró que la laparoscopia mejora el dolor en 100%, 70% y 40% de las mujeres con endometriosis moderada, leve y mínima, respectivamente, y la recurrencia del dolor oscila entre 20% y 40% después de las cirugías iniciales y posteriores. Las cirugías repetidas deben evitarse cuando sea posible debido a los riesgos de la cirugía, incluidas las adherencias postoperatorias, y una disminución de la reserva ovárica por daño ovárico iatrogénico.²





Endometrioma ovárico: El tratamiento médico de los endometriomas puede dar como resultado la estabilización del tamaño del quiste y/o su contracción temporal, pero se requiere una terapia quirúrgica definitiva cuando los endometriomas son sintomáticos o grandes. Incluso cuando son asintomáticos, los endometriomas mayores de 4 cm pueden requerir una intervención quirúrgica para su diagnóstico histopatológico dada su asociación con cánceres ováricos.²

La endometriosis se asoció con un aumento significativo del riesgo de cáncer de ovario invasivo endometriode y de células claras con una razón de probabilidades que oscila entre 3,7 y 35,4. Un análisis agrupado reciente también mostró un riesgo 2 veces mayor de carcinomas serosos de bajo grado. No se informó asociación entre la endometriosis y el cáncer de ovario seroso mucinoso o de alto grado o los tumores límite de cualquiera de los subtipos.¹⁷

Si bien la endometriosis comparte algunos aspectos de la malignidad, como el aumento del crecimiento, la vascularización y la invasión tisular, en esta enfermedad las características fundamentales del cáncer (expansión monoclonal, anomalías genéticas y ventajas replicativas) aún no se han definido.¹⁷

Aunque la quistectomía para endometriomas puede disminuir la reserva ovárica según lo medido por los niveles postoperatorios de hormona anti-Mülleriana (AMH), no parece afectar la respuesta a la inducción ovárica, y para endometriomas mayores de 4 cm, la quistectomía mejora los resultados de fertilidad en comparación con coagulación o drenaje. Además, la cirugía de escisión para endometriomas es superior a la ablación o drenaje debido a un alto riesgo de recurrencia con los últimos procedimientos. El uso de un procedimiento quirúrgico híbrido que implica la extirpación de la mayoría del endometrioma y la coagulación de la porción en el hilio puede minimizar el daño del tejido ovárico y preservar la vascularización del ovario. Sin embargo, un estudio reciente muestra que la AMH disminuye significativamente, independientemente del abordaje quirúrgico usado para el endometrioma.²

Neurectomía presacra: la neurectomía presacra implica la interrupción de la inervación simpática del útero a nivel del plexo hipogástrico superior. Esta técnica se ha propuesto para el tratamiento del dolor en la línea media asociado con la menstruación porque sus efectos sobre otros componentes del dolor pélvico han sido inconsistentes. Sin embargo, es importante reconocer que es un procedimiento técnicamente desafiante asociado con un riesgo significativo de sangrado del plexo venoso adyacente. Los pacientes también pueden experimentar estreñimiento y/o retención urinaria postoperatoria.¹⁵

Los médicos deben saber que la neurectomía presacra es efectiva como un procedimiento adicional a la cirugía conservadora para reducir el dolor en la línea media asociado a endometriosis, pero requiere un alto grado de habilidad y es un procedimiento potencialmente peligroso.¹⁴

Histerectomía: La histerectomía con salpingooforectomía bilateral (BSO) representa un tratamiento quirúrgico definitivo para la endometriosis y tiene el menor riesgo de recurrencia de la enfermedad en tanto se logre la citorreducción óptima. Sin embargo, existe un 10% a 15% de riesgo de persistencia del dolor y un 3% a 5% de riesgo de que el mismo empeore con el tiempo. La preservación ovárica unilateral o bilateral en el momento de la histerectomía se puede





considerar para las mujeres más jóvenes, pero conlleva un riesgo 6 veces mayor de reoperación en comparación con las mujeres que se han sometido a BSO.²

Cuando se realiza una histerectomía/BSO después de la finalización de la procreación, se deben tener en cuenta los riesgos de la menopausia quirúrgica, incluidos los efectos perjudiciales sobre la salud cardiovascular y ósea. Se requerirá terapia de remplazo hormonal en las mujeres más jóvenes y esta debe incluir progestina para prevenir los efectos proliferativos del estrógeno sin oposición en la enfermedad microscópica o residual. Según estudios controlados aleatorios, el riesgo de endometriosis recurrente con el uso combinado de terapia hormonal es solo del 3.5%.²

Tratamiento de la infertilidad:

La extirpación laparoscópica de la endometriosis puede tener un efecto beneficioso sobre la fertilidad posterior; sin embargo, no existe un papel para el tratamiento médico de la endometriosis en caso de infertilidad, con la excepción de 3 a 6 meses de pretratamiento con análogos de GnRH antes de la Fertilización in vitro (VIF), que parece aumentar las tasas de nacidos vivos. Otras formas de supresión ovárica antes de los tratamientos de fertilidad, como CHC y danazol, no mejoran los resultados de embarazo o nacidos vivos. La Inducción ovárica (OI), inseminación intrauterina (IUI) que usa citrato de clomifeno (CC) para la endometriosis es más probable que resulte en embarazo que las relaciones sexuales programadas por sí solas (9,5% frente a 3,3%); sin embargo, el CC no es tan efectivo como las gonadotropinas.²

Un metaanálisis extenso demostró que las mujeres con endometriosis han disminuido significativamente las tasas de embarazo después de la fertilización in vitro (IVF) en comparación con las mujeres con infertilidad por un factor tubárico; sin embargo, la IVF sigue siendo el tratamiento de fertilidad más efectivo para la endometriosis, con una tasa acumulada de nacidos vivos superior al 60% después de 4 ciclos.²

Debido a las disminuciones relacionadas con la edad en la reserva ovárica y la calidad de los ovocitos, el abordaje para el tratamiento de la infertilidad en el contexto de la endometriosis debe basarse en la edad de la mujer, además de otros factores de infertilidad coexistentes, si están presentes. Por ejemplo, si hay un factor tubárico modificable quirúrgicamente, la intervención quirúrgica puede ser una buena opción, mientras que con un factor masculino significativo, proceder directamente a la IVF con inyección intracitoplásmica de esperma es el

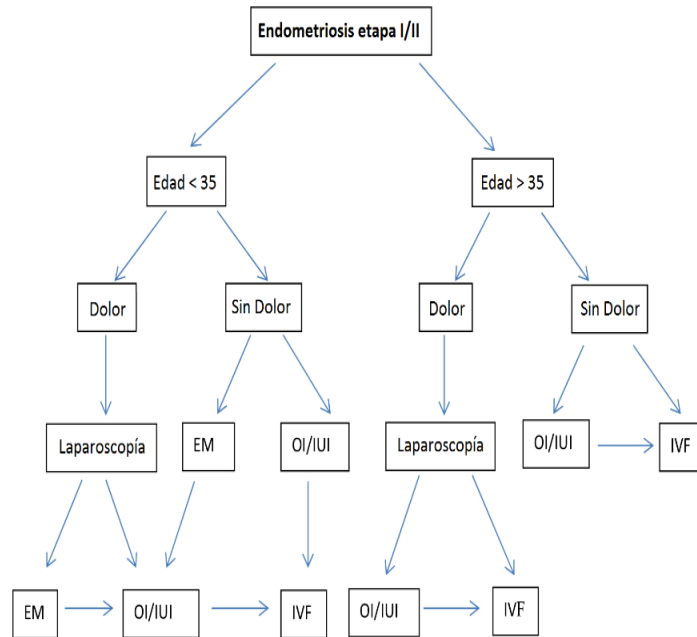


Imagen 5: Algoritmo para el manejo de la infertilidad por endometriosis sospechada o confirmada en etapas iniciales. Modificado de Kodaman, Pinar H. (2015)





enfoque más razonable. El estadio de la endometriosis también influye en la elección del tratamiento para la infertilidad.²

Etapas I / II: Para la endometriosis en estadio temprano, la escisión o ablación laparoscópica tiene un efecto positivo pequeño, pero significativo en la fertilidad espontánea posterior; Por otro lado, se ha demostrado que OI/IUI con gonadotropinas aumenta la tasa de embarazo entre las mujeres con endometriosis conocida en estadio I/II (15% frente a 4,5% sin tratamiento), y aunque se desconoce la tasa de éxito de OI/IUI entre las mujeres con endometriosis precoz no diagnosticada, se observan embarazos por ciclo y tasas de natalidad acumulada similares (aproximadamente 20% y 65%, respectivamente) después de 4 ciclos de OI/IUI entre mujeres con infertilidad inexplicada y aquellas en la que es debido a endometriosis mínima o leve.²

Como muestra la Imagen 5, en mujeres asintomáticas de menos de 35 años de edad, el manejo expectante (EM) frente a IO/IUI son opciones de tratamiento iniciales razonables. Sin embargo, en las mujeres jóvenes sintomáticas, la laparoscopia para la endometriosis ayudará con el dolor y aumentará la fecundidad; por lo tanto, la cirugía puede ser seguida por EM o OI/IUI. Si OI/IUI no tiene éxito, la IVF es el próximo paso. En la mujer mayor (> 35 años) con endometriosis en estadio I / II, el dolor debe provocar una intervención laparoscópica seguida de OI/ IUI o IVF; sin embargo, uno de los dos últimos tratamientos se puede realizar directamente si no hay dolor.²

Etapas III / IV: Como se muestra en la Imagen 6, en la enfermedad avanzada, el dolor independientemente de la edad también conducirá a intervención quirúrgica, al igual que los endometriomas grandes (> 4 cm), incluso si son asintomáticos, para confirmación histopatológica, para permitir un acceso más fácil a los ovarios para la recuperación de oocitos y para la prevención de ruptura/fuga del endometrioma. La resección del endometrioma también parece tener un efecto beneficioso sobre las tasas de éxito de la IVF. Si el dolor o los endometriomas grandes no son un problema en la mujer mayor, se recomienda un abordaje más agresivo con OI/IUI versus IVF sin intervención quirúrgica inicial; sin embargo, en la mujer más joven que no tiene otros

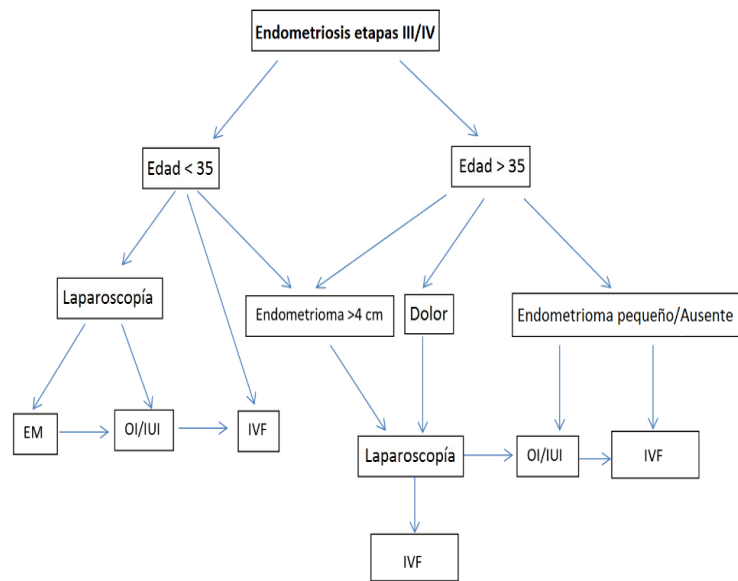


Imagen 6: Algoritmo para el manejo de la infertilidad por endometriosis sospechada o confirmada en etapas avanzadas. Modificado de Kodaman, Pinar H. (2015)





factores de infertilidad, la cirugía inicial puede considerarse una alternativa a la IVF. Las cirugías repetidas no son útiles para la infertilidad y, por lo tanto, si la intervención quirúrgica inicial no resulta en embarazo, debe seguirse la IVF.²

Conclusiones

La endometriosis es una enfermedad compleja cuyo abordaje ha evolucionado mucho en los últimos años.

El estudio de las bases moleculares que sustentan la enfermedad, así como de su patología, ha permitido un abordaje actual más dirigido, del mismo modo que permite el desarrollo potencial de nuevos y mejores medicamentos contra la enfermedad.

Pese a que su diagnóstico definitivo continúa siendo quirúrgico-histológico, el cuadro clínico sugestivo complementado con el avance en los estudios de imagen permite una presunción diagnóstica fiable y en la mayoría de los casos se considera suficiente para iniciar el tratamiento.

El manejo médico de la enfermedad, pese a no ser definitivo, es muy variado, y ofrece alivio sintomático a la mayoría de pacientes con pocos o mínimos efectos secundarios. La laparoscopia adicional a su utilidad diagnóstica, es curativa en muchos casos y aporta beneficios en el manejo de la infertilidad.

La inducción ovárica y la inseminación intrauterina son una opción efectiva en el tratamiento de la infertilidad relacionada a endometriosis, así como la fertilización in vitro, que es el abordaje que aporta las mejores tasas de fecundación.

Referencias

1. Hickey, M., Ballard, K., & Farquhar, C. (Marzo de 2014). Endometriosis. *The BMJ*, 348, 1-9.
2. Kodaman, P. H. (Marzo de 2015). Current Strategies for Endometriosis Management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(1), 87-101.
3. Falcone, T., & Lue, J. R. (Julio de 2010). Management of Endometriosis. *The American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin*, 116(1), 223-236.
4. Engemise, S., Gordon, C., & Konje, J. (Junio de 2010). Endometriosis. *The BMJ*, 340, 1-3.
5. Giudice, L. (Junio de 2010). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(25), 2389-2398.
6. Farquhar, C. (2007). Endometriosis. *The BMJ*, 334, 249-253.
7. Bulun, S. (2009). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 360, 268-279.
8. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 261-275.





9. Berlanda, N., et al. (2009). Ureteral and Vesical Endometriosis: Two Different Clinical Entities Sharing the Same Pathogenesis. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 64(12), 830-842.
10. Dovey, S., & Sanfilippo, J. (2010). Endometriosis and the Adolescent. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 53(2), 420-428.
11. De Ziegler, D., Borghese, B., & Chapron, C. (Agosto de 2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*, 376, 730-738.
12. Bazot, M., et al. (Julio de 2017). European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *European Radiology*, 27, 2765-2775.
13. Clement, P. (Julio de 2007). The Pathology of Endometriosis: A Survey of the Many Faces of a Common Disease Emphasizing Diagnostic Pitfalls and Unusual and Newly Appreciated Aspects. *Advances in Anatomic Pathology*, 14(4), 241-260.
14. Dunselman, G., et al. (Enero de 2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29(3), 400-412.
15. Pfeifer, S., et al. (Abril de 2014). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 101(4), 927-935.
16. Patwardhan, S., Nawathe, A., Yates, D., Harrison, G., & Khan, K. (Junio de 2008). Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(8), 818-822.
17. Grandi, G., & al, e. (2015). The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *BioMed Research International*, 2015, 1-9



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

