

IV. Diagnóstico y tratamiento de endometriosis

1.0 CONCEPTO

El tratamiento básico de la endometriosis se refiere al conjunto de normas, conductas, recomendaciones, exámenes diagnósticos y pasos a seguir para establecer el diagnóstico y posterior tratamiento de la endometriosis en una mujer; este tratamiento deberá ser integral y organizado, y está dirigido a médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, biólogos de la reproducción y a todo aquel que maneje parejas con infertilidad.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Proporcionar una guía lógica para efectuar el diagnóstico oportuno y seleccionar el tratamiento de elección de la endometriosis.

2.2 Resultados

Con la aplicación pronta y efectiva de los lineamientos propuestos, se logrará mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, lo que disminuye las consecuencias de secuelas que genera esta enfermedad.

2.3 Evidencia

Se investigó en la base de datos de Medline, revistas de reproducción de renombre mundial así como en la base de datos de Cochrane en busca de los artículos publicados hasta mayo del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida fue revisada y evaluada por comités *ad hoc* de sociedades de medicina reproductiva como

AMMR, ASRM, ESHRE, ALMER quienes a su vez emiten recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultado mejorar la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, contribuyendo esto a la atención expedita y adecuada de la pareja infértil, así como a la disminución del riesgo de complicaciones o iatrogenias.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

Las indicaciones para iniciar la evaluación de la endometriosis son:

- Sospecha por datos obtenidos en una historia clínica detallada.
- Datos sugestivos por el examen físico, como dolor en ligamentos uterosacros, endometriomas y fijaciones uterinas.
- Sospecha diagnóstica en un ultrasonido transvaginal o transrectal, para localizaciones rectovaginales difusas de la enfermedad, puede complementarse con una resonancia magnética.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad debe ser visual, sea por laparoscopia o laparotomía.

No es indispensable disponer de la información histopatológica, ya que en casos avanzados lo único que se encuentra son áreas de hemorragia y fibrosis.

Los marcadores inmunológicos aún no han probado ser herramientas útiles para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, pueden ser una herramienta útil para el seguimiento durante el tratamiento.

Las clasificaciones sirven para decidir que tratamiento es el más indicado en cada caso y para corroborar remi-

siones o progresiones de la enfermedad; sin embargo, con frecuencia no existe una correlación exacta para predecir infertilidad o dolor pélvico.

En prevención se recomienda realizar laparoscopias en adolescentes con dismenorrea incapacitante resistente a tratamiento médico. Informar a pacientes con endometriosis de la naturaleza progresiva de la enfermedad con disminución de fertilidad posterior y necesidad de tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico.

No se justifica ninguna terapia para endometriosis sin una corroboración visual previa.

La gestación, el puerperio y la postmenopausia tienen efectos benéficos sobre la enfermedad, de ahí que los tratamientos médicos simulen estas condiciones.

El tratamiento médico hormonal y no hormonal está dirigido al control de los síntomas, a la detención de la progresión de la enfermedad y a la prevención de secuelas. No se justifica su uso para mejorar el pronóstico reproductivo.

En pacientes sin deseos de fertilidad futura el tratamiento quirúrgico radical elimina los síntomas y previene complicaciones severas.

El tratamiento quirúrgico conservador se indica para estadios tempranos cuando se desea fertilidad. Si no se desea fertilidad, puede realizarse para disminuir los síntomas y debe acompañarse de tratamiento médico postquirúrgico.

El tratamiento médico pre o postquirúrgico no mejora el pronóstico reproductivo.

La cirugía correctiva conservadora incluye capsulectomías, excisiones y fulguración de lesiones o focos activos en ventanas peritoneales, liberación de adherencias y resección de nódulos, que disminuyen los síntomas y mejoran el pronóstico reproductivo en el caso de enfermedad mínima o leve.

Ablaciones o neurectomías a plexos que conducen el dolor a la pelvis logran resultados variables; sin embargo, éstas se justifican en caso de diagnóstico transoperatorio de enfermedad mínima o leve, con síntomas floridos.

En casos de enfermedad moderada o severa, la reproducción asistida ha demostrado ser muy superior a la cirugía para mejorar el pronóstico reproductivo.

4.0 INTRODUCCIÓN

La endometriosis afecta a diferentes órganos de la reproducción en grado variable y condiciona infertilidad, pérdida gestacional recurrente (PGR) y fallas frecuentes

de los tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales, por lo que representa una indicación frecuente para reproducción asistida (RA). Persisten múltiples controversias respecto a epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo, métodos de diagnóstico, mejores opciones terapéuticas, alternativas para persistencias o recurrencias, etc. Su presencia no se limita a los órganos de la reproducción y de acuerdo con su extensión causa dolor, incapacidad y complicaciones diversas. Su tratamiento es un reto, ya que los síntomas y signos con frecuencia no se correlacionan con la extensión de la enfermedad, y aun el diagnóstico visual tiene limitaciones. En muchos casos no existen parámetros precisos para indicar un tratamiento u otro, las recidivas son frecuentes con tratamientos médicos y quirúrgicos y para el logro de fertilidad cada vez se requiere más la reproducción asistida (RA). Para la pareja con disminución de su fertilidad y dolor asociado, es un problema crónico difícil de aceptar, causa de frustración que amerita atención constante, dado que no sólo disminuye la fertilidad sino que puede causar complicaciones graves. Afortunadamente cada vez hay mayores estudios que proporcionan evidencia sólida y nos dan las pautas para su correcto tratamiento.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tejido endometrial, las glándulas, el estroma o ambos, fuera de la cavidad endometrial se denomina endometriosis. Como el tejido endometrial ectópico contiene receptores para estrógenos, progestágenos y andrógenos, responde de manera similar, aunque no idéntica, a las influencias hormonales endógenas o exógenas. De acuerdo con el tejido que afecte, la endometriosis parece constituir una enfermedad distinta ya que en peritoneo se manifiesta con lesiones diversas, pigmentadas o no, además de adherencias. En ovarios son frecuentes los endometriomas, tumoraciones quísticas que no responden a tratamiento hormonal y requieren tratamiento quirúrgico. La endometriosis rectovaginal es más difusa y con fibrosis extensa, a veces no detectable por laparoscopia o laparotomía, con nódulos que causan dispareunia y dolor pélvico crónico e incluso pueden afectar intestinos, vejiga y uréteres; desafortunadamente la respuesta al tratamiento médico es limitada.

La frecuencia reportada de endometriosis es muy variable, según la población estudiada: fértil o infértil,

con dolor o asintomática, con empleo o no de laparoscopia o laparotomía, tipo de hospital en que se efectuó el estudio, entre otros. Alrededor de 30 a 50% de las mujeres con endometriosis presenta infertilidad (poco más del doble de lo que ocurre en la población general). Además, posponer embarazos o la infertilidad en sí favorece el desarrollo de endometriosis. En mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos es tres veces más frecuente, mientras que disminuye en las que emplean anticonceptivos orales. Se presenta durante toda la vida reproductiva, su incidencia es mayor alrededor de los 28 años y la gran mayoría de los casos se encuentran entre los 20 y 50 años.

6.0 COMPONENTES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

6.1 Etiología

Múltiples teorías se han elaborado para explicar el origen de la endometriosis, entre las más aceptadas están: diseminación retrógrada del endometrio con implantación y crecimiento posterior, trasplante mecánico después de intervenciones quirúrgicas, metaplasia celómica, teoría de la inducción, diseminación linfática, vascular o directa del tejido endometrial, teoría de los restos embrionarios, teoría genética, teoría inmunológica y combinaciones de varias.

6.2 Factores de riesgo

6.2.1 Edad, raza y estado socioeconómico

Antes se pensaba que la endometriosis era casi exclusiva de mujeres en edad reproductiva, de raza blanca y clase socioeconómica alta, donde predomina. Ahora ya se diagnostica en adolescentes, posmenopáusicas, en diferentes razas y clases socioeconómicas; se la ha encontrado, inclusive, en hombres con carcinoma prostático tratado médicalemente, lo que induce a reconsiderar aspectos etiopatogénicos.

6.2.2 Factores genéticos o familiares

Existe una tendencia familiar a padecer endometriosis. No se ha demostrado un patrón mendeliano específico y se ha invocado una herencia poligénica o multifactorial como la de la diabetes, hipertensión o el asma. La endometriosis es 6-7 veces más prevalente en familiares de primer grado de pacientes afectadas que en la población general.

6.2.3 Dificultad para la salida del flujo menstrual

Las alteraciones anatómicas como retroversión uterina y estenosis cervical se consideran factores predisponentes; sin embargo, la enfermedad se presenta con igual frecuencia en ausencia de ellas, lo que sugiere que, aunque favorecen la aparición de la endometriosis, no son indispensables.

6.2.4 Posponer embarazos para edades más avanzadas

Se explica por la ausencia del efecto protector del embarazo en endometriosis mínimas y porque a mayor número de menstruaciones hay más reflujo menstrual, lo que favorece el desarrollo de la entidad. No siempre se puede distinguir cuando la infertilidad es causa de endometriosis en lugar de lo contrario.

6.2.5 Factores inmunológicos

Son frecuentes las alteraciones en la inmunidad celular o tumoral en pacientes con endometriosis; no obstante, otros autores no consideran relevantes estos hallazgos puesto que también los encuentran en pacientes sin endometriosis.

6.2.6 Factores hormonales

Los esteroides ováricos no causan endometriosis, pero sí influyen en su crecimiento y mantenimiento, en particular por estrógenos. La endometriosis tiende a regresar en la posmenopausia y es rara antes de la menarquía. Hay receptores para estrógenos, andrógenos y progesterona en el tejido endometriósico. La incidencia de recurrencia de la endometriosis con la terapia hormonal sustitutiva en posmenopáusicas está de acuerdo con la teoría del umbral de acción de los estrógenos.

6.2.7 Factores tóxicos y ambientales

Las dioxinas, contaminantes industriales cada vez más comunes en fuentes de agua dulce, se han asociado con endometriosis en diferentes informes. Cada vez es mayor la contaminación de productos alimenticios de origen animal o vegetal con estrógenos, lo que favorecería la aparición de endometriosis por su efecto mitogénico comprobado.

6.3 Datos clínicos

6.3.1 Síntomas

6.3.1.1 Dolor

El síntoma más frecuente de endometriosis es dolor pélvico. Alrededor de la tercera parte de las pacientes que

sufren dolor pélvico crónico, en especial asociado con infertilidad, tiene endometriosis. El dolor se presenta como dismenorrea progresiva, que se inicia uno a dos días antes del flujo menstrual y persiste durante toda la menstruación. En algunos casos hay dispareunia, más acentuada en el periodo perimenstrual, debido al compromiso de los ligamentos uterosacros. Si se afecta el tabique rectovaginal se manifiesta por defecación dolorosa, sobre todo durante la menstruación.

6.3.1.2 Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino anormal es el siguiente síntoma que con más frecuencia se presenta en la endometriosis. Lo habitual es el manchado premenstrual, aunque pueden presentarse todos los patrones de sangrado anormal.

6.3.1.3 Otros

Otros síntomas son hematuria, disuria, tenesmo rectal, diarrea, rectorragia, cuadros abdominales agudos secundarios a hemorragia intraabdominal, etc.

6.3.2 Signos

Algunos cambios físicos la sugieren. El útero puede estar fijo y en retroversión, con tumoraciones anexiales debido a endometriomas, los que suelen estar adheridos al útero. La palpación de los mismos causa dolor. El hallazgo físico más frecuente es dolor a la palpación en el fondo de saco de Douglas debido a múltiples nódulos dolorosos en los ligamentos uterosacros; éstos se localizan mejor con la palpación rectovaginal. Es mejor examinar a la paciente en diferentes fases del ciclo, de preferencia poco antes de la menstruación. Los nódulos son más prominentes y dolorosos durante el periodo perimenstrual. El examen físico tiene una precisión limitada. Datos físicos mínimos pueden encontrarse en mujeres con endometriosis grave.

6.3.3 Infertilidad

Con endometriosis la incidencia de infertilidad aumenta al doble y es de alrededor de 25-50%. La infertilidad es fácil de explicar cuando hay factores mecánicos como fibrosis y adherencias en región tuboovárica, con destrucción variable de los tejidos comprometidos, lo que dificulta o imposibilita la captación del óvulo por la fimbria. En endometriosis mínima e infertilidad no hay muchas explicaciones y se invocan varias que se analizan a continuación.

6.3.3.1 Alteraciones tóxicas peritoneales

En endometriosis, el líquido peritoneal aumenta y es más tóxico por incremento en las concentraciones de prostaglandinas y macrófagos. Las primeras pueden alterar la motilidad tubaria y el transporte de gametos o del óvulo fecundado, así como afectar la ovulación y el funcionamiento del cuerpo lúteo. Los macrófagos pueden fagocitar espermatozoides, aumentar la concentración de fibronectina y crear un ambiente hostil para la reproducción.

6.3.3.2 Alteraciones inmunológicas

Existe evidencia de la etiología autoinmunitaria con anticuerpos contra endometrio, y con alteraciones humorales y celulares diversas no siempre concordantes o concluyentes.

6.3.3.3 Alteraciones endocrinológicas.

La endometriosis se relaciona en grado variable con alteraciones endocrinas como hiperprolactinemia, secreción anormal de gonadotropinas y disminución de los receptores de LH en las células de la granulosa de estas pacientes, lo que puede favorecer la mayor incidencia de folículo luteinizado íntegro, defectos en la fase lútea y aumento en la tasa de abortos espontáneos. No obstante, muchos estudios no encuentran una relación causal entre estas alteraciones y la infertilidad.

6.3.3.4 Alteraciones ovocitarias, de fertilización, embriogénesis y endometriales.

Las tasas de embarazo en fertilización in vitro tienden a ser menores en pacientes con endometriosis que en aquellas con patología tubaria, aunque algunos autores no informan diferencias. Las menores tasas de implantación y embarazos en endometriosis se han explicado por:

- Alteraciones en la calidad ovocitaria.
- Anomalías en la fertilización.
- Anomalías en implantación.
- Factores inflamatorios en el líquido peritoneal.
- Disminución en la receptividad endometrial.

6.3.3.5 Estrés oxidativo y endometriosis.

Los radicales libres de oxígeno son moléculas que en forma transitoria contiene uno o dos electrones inestables. La transferencia de estos electrones a otras moléculas estruc-

turales o reguladoras induce daño celular. Hay estudios que muestran mayor peroxidación lipídica en endometriosis.

6.4 Diagnóstico

La historia clínica permite sospechar endometriosis. El examen físico puede acentuar estas sospechas. El diagnóstico definitivo debe ser visual. No es indispensable la corroboración histopatológica. No se justifica ninguna terapia para endometriosis sin una corroboración visual previa.

6.4.1 Laparoscopia

Es la técnica ideal para el diagnóstico de endometriosis. La evaluación laparoscópica debe ser sistemática y anotarse en la forma de clasificación que se describe a continuación, lo que permite evaluar los hallazgos y decidir el estadio de la enfermedad; esto se requiere aunque se realice videorabación de la intervención.

La laparoscopia es el mejor método de detección disponible, con precisión diagnóstica por la amplificación del sistema óptico, rápida recuperación, disminución en la neoformación de adherencias y posibilidad de efectuar tratamiento en el mismo tiempo. Debe enfatizarse la necesidad de su utilización en lugar de laparotomía en casos con sospecha de endometriosis.

6.4.2 Imagenología

6.4.2.1 Ultrasonografía

La ultrasonografía vaginal permite distinguir endometriomas de otros tumores ováricos. La sonografía puede permitir sospechar endometriosis aún sin endometriomas, como en casos sugestivos de adherencias anormales de los ovarios o el signo de ovarios que se besan.

6.4.2.2 Tomografía axial computada

La tomografía axial por computadora se utiliza poco para el diagnóstico de endometriosis. Además de la exposición indeseable a la radiación y su alto costo, la técnica no agrega datos nuevos para el diagnóstico de endometriosis.

6.4.2.3 Resonancia magnética

La resonancia magnética es similar al ultrasonido transvaginal y transrectal para el diagnóstico de endometriosis intestinal, pero es más sensible para el diagnóstico de endometriosis en ligamentos uterosacros y vaginal.

6.4.3 Marcadores inmunológicos

Marcadores como el antígeno CA-125, CA 19-9, anticuerpos endometriales, factor de necrosis tumoral (TNF), glicodelina A (GdA) también conocida como proteína endometrial asociada con progesterona (PAEP) o proteína placentaria 14 (PP14), etc. No tienen la especificidad ni la sensibilidad requerida para diagnóstico o evaluación de respuesta al tratamiento de la enfermedad.

6.5 Clasificación

Se requiere mejor sistema para clasificar la endometriosis, para decidir la gravedad de la misma, pronóstico para la fertilidad, terapia de elección, evaluación de los resultados con diferentes modalidades terapéuticas y cantidad de tejido ovárico indemne para cuando se necesite emplear técnicas de reproducción asistida. La más conocida es la de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción. Incluye fotos a color para lesiones típicas y atípicas, emplea un sistema de puntaje para dividir a la enfermedad en cuatro estadios o grados de acuerdo con el tamaño de las zonas endometriósicas y de las características de las adherencias, dista de ser fácil de utilizar y requiere modificaciones que la hagan más práctica y útil.

6.6 Prevención

La sospecha temprana permite acciones preventivas para preservar la fertilidad, antes de que la enfermedad evolucione a etapas más avanzadas. Realizar laparoscopias en adolescentes con dismenorreas incapacitantes resistentes a tratamientos médicos. Informar a pacientes que tengan endometriosis diagnosticada y que planeen posponer el embarazo, de la naturaleza progresiva de la enfermedad y la disminución de fertilidad posterior. Para aquellas que sus circunstancias les impiden un embarazo, la utilización de anticonceptivos que reduzcan el flujo menstrual es una alternativa lógica.

6.7 Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis implica reconocer que es una enfermedad crónica y progresiva, que amerita tratamiento aunque no se desee fertilidad, porque el avance de la misma origina complicaciones graves, siendo las más frecuentes las intestinales y urinarias. Las opciones de tratamiento deben discutirse con la pareja, quien debe comprender que sin cirugía radical ablativa las recidivas son frecuentes y que los tratamientos conservadores médi-

cos o quirúrgicos tienen indicaciones específicas según el estadio en que se encuentre la enfermedad. La terapéutica se planea de acuerdo con los deseos de la paciente de lograr un embarazo, para tratar dolor, tumoraciones pélvicas, sangrados genitales anormales y dispareunia.

6.7.1 Tratamiento profiláctico

Es recomendable, a manera de profilaxis, no efectuar exámenes pélvicos bimanuales durante la menstruación, evitar coitos durante la misma, así como insuflaciones, histerosalpingografías o histeroscopias en esta época. Durante las intervenciones quirúrgicas se deben corregir desplazamientos uterinos acentuados y fuertemente adheridos, así como estenosis cervicales marcadas que interfieran con el flujo menstrual normal. Ante endometriosis mínima es recomendable el embarazo temprano, lo que debe informarse a la pareja, y en caso de que no se desee embarazo por lapsos prolongados hay que administrar tratamiento médico para evitar el avance de la enfermedad.

6.7.2 Tratamiento expectante

No es sinónimo de no hacer nada; es una alternativa para pacientes jóvenes, infértils, con endometriosis mínima, en las que se descartan otros factores de infertilidad y se recomienda a la pareja que intente un embarazo. En caso de problemas intercurrentes, como anovulación o hiperprolactinemia, se tratan de inmediato y la paciente se evalúa con regularidad tomando en cuenta sus aspectos psicológicos.

6.7.3 Tratamiento hormonal

Se basa en el efecto benéfico contra la endometriosis del embarazo y la posmenopausia. Existen múltiples modalidades terapéuticas, algunas completamente descartadas como el empleo de estrógenos o andrógenos; las restantes tienen ventajas y desventajas individuales que se analizan a continuación. Para decidir su empleo debe participar la pareja, la que debe conocer costos, duración del tratamiento, efectos colaterales, contraindicaciones y a la que debe aconsejarse cuál es su mejor opción a juicio médico. Los objetivos del tratamiento son disminuir o eliminar el flujo menstrual para reducir la posibilidad de nuevos implantes. Se presentan en forma general los principales agentes hormonales disponibles, el estado endocrino que producen y sus efectos colaterales más frecuentes (Cuadro 1) así como criterios para su selección específica (Cuadro 2).

Los hormonales más utilizados son:

6.7.3.1 Estrógenos y progestágenos

Se utilizan anticonceptivos combinados con etinilestradiol en dosis de 20 a 35 µg y progestágenos diversos en esquemas continuos de una tableta diaria. En caso de sangrado intermenstrual la tableta se incrementa a dos a tres o más, para luego disminuir y continuar con la mínima dosis efectiva a fin de mantener la amenorrea por períodos de seis a nueve meses. Casi no se utiliza por la alta incidencia de efectos colaterales y el incremento de contraindicaciones para el empleo sostenido de estrógenos.

6.7.3.2 Progestágenos

6.7.3.2.1 Progestágenos de depósito

Los esquemas iniciales emplearon acetato de medroxiprogesterona intramuscular en dosis de 100 mg cada dos semanas por cuatro dosis, seguidos de 200 mg mensuales por cuatro dosis más. La principal desventaja de este esquema terapéutico es la anovulación persistente después de finalizar el tratamiento, por lo que no se recomienda en pacientes que desean fertilidad posterior inmediata, sino para aquellas que requieren tratamientos prolongados con el propósito de evitar el avance de su enfermedad. Con este fin también podrían utilizarse progestágenos de depósito administrados por vía subcutánea como el levonorgestrel, que así se utiliza como anticonceptivo. Otros efectos colaterales de los progestágenos de depósito son los sangrados intermenstruales, que habitualmente ceden con la administración adicional de estrógenos, los cuales no siempre pueden administrarse. También hay disminución de la libido, aumento de depresión y falta de energía. Además, efectos adversos en el perfil lipídico, fundamentalmente disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que tiende a disminuir si se utilizan progestágenos de nueva generación.

6.7.3.2.2 Progestágenos orales

En vista de las desventajas de la administración parenteral, los progestágenos se empezaron a utilizar por vía oral en esquemas como acetato de medroxiprogesterona a 30 mg diarios por tres meses o linestrenol, 10 mg diarios por seis meses. Un gran avance lo representa la aparición en el mercado de la gestrinona, un derivado de la 19-nortestosterona con acción antiestrogénica, antiprogestacional y levemente androgénica, aun no aprobada para su uso en

Estados Unidos, pero con excelentes resultados en Europa y Latinoamérica. Tiene la ventaja de que no requiere administración diaria sino 2.5 a 5 mg, dos a tres veces a la semana, con tasas de embarazo de alrededor de 60%.

6.7.3.2.3 Progestágenos intrauterinos

Una modalidad que se ha empezado a utilizar con buenos resultados en endometriosis es la aplicación de dispositivos intrauterinos con levonorgestrel, lo que tiene su mayor aplicación en casos de involucramiento rectovaginal.

6.7.3.3 Danazol

El esquema más recomendado de administración, conocido como pseudomenopausia, es de 800 mg diarios, divididos en cuatro dosis al día por seis meses. Por razones económicas se ha tratado de disminuir la dosis, sin obtener los mismos resultados. Está contraindicado en embarazo o lactancia, sangrado uterino de causa desconocida, disfunciones hepáticas, renales o cardíacas; además en adolescentes que no hayan completado su desarrollo óseo, pacientes con hipercolesterolemia o enfermedades ateroscleróticas. Durante su administración se requiere protección anticonceptiva con métodos de barrera por las posibilidades de un efecto androgénico durante el embarazo. Los ciclos ovulatorios se reanudan a los 30 a 45 días de terminado el tratamiento. Entre los efectos colaterales más frecuentes están el aumento de peso, resequedad vaginal, acné, hirsutismo, cambios de voz, entre otros. Los efectos colaterales androgénicos e hipoestrogénicos limitan el empleo sostenido de este medicamento.

6.7.3.4 Agonistas de GnRH

Los esquemas más recomendables son a base del acetato de leuprolida de depósito en dosis de 3.75 mg cada cuatro semanas por seis meses o el acetato de goserelina en una píldora biodegradable para administración subcutánea mensual, así como también el acetato de nafarelina en dosis de 200 µg diarios por vía intranasal.

Entre los efectos colaterales de estos agentes están los causados por el hipoestrogenismo acentuado, como bochornos, osteoporosis, resequedad vaginal, cambios en el carácter, cefaleas, etc. Para combatir estos efectos se han ideado esquemas en los que se agregan progestágenos como acetato de medroxiprogesterona en dosis de 30 mg diarios, también se pueden utilizar combinaciones de estró-

genos y progestágenos en las dosis de los anticonceptivos orales; con este planteo algunos encuentran disminución de la efectividad del tratamiento y otros no.

Por el efecto agonista inicial en estimulación de gonadotropinas debe preferirse la administración a mitad de la fase lútea de un ciclo precedente en el que se haya utilizado anticoncepción efectiva, puesto que están contraindicados en el embarazo; en caso de duda al respecto debe recurrirse a una prueba sensible y específica como la determinación cuantitativa de la subunidad beta de HCG.

Después de la estimulación inicial, la supresión gonadotrópica es mayor con los agonistas que con el danazol y sin los efectos androgénicos concomitantes, con tasas de embarazo similares. No obstante, es necesario continuar investigando mejores esquemas para reducir a largo plazo efectos tan serios como la osteoporosis.

6.7.3.5 Antagonistas de GnRH

Se requieren estudios prospectivos para evaluar ventajas y desventajas, potencialidades y limitaciones al comparar esta modalidad terapéutica con las ya existentes. Se recomienda la administración secuencial de la dosis única semanal durante 8 semanas, se reporta regresión en alrededor de 60% de los casos, sin síntomas de hipoes-trogenismo severo.

6.7.3.6 Antiprogestágenos

En endometriosis se utilizan dosis de 50 mg diarios por lapsos de tres a seis meses, con lo que se logra inhibir la ovulación y romper la integridad endometrial. Entre los efectos colaterales se encontró actividad antiglucocorticoide con aumento de cortisol, ACTH, de hidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.

6.7.3.7 Inhibidores de aromatasas

La experiencia con esta terapia es muy limitada para esta aplicación. Se ha utilizado para endometriosis muy avanzada después de ooforectomía el anastrozol (Arimidrex®) en dosis de 1 mg diario junto con alendronato de sodio a dosis de 10 mg diarios y calcio, 1.5 g diario. Ya son la primera opción en el tratamiento de endometriosis en la posmenopausia, ya que aquí la fuente de producción de estrógenos es extragonadal. También se han obtenido buenos resultados con otros inhibidores de aromatasas como el letrozol (Femara®) 2.5 mg diarios, así como los no esteroideos fadrozol, YM511 y testolactona.

6.7.3.8 *Moduladores selectivos de estrógenos y de progestágenos*

No existe aún experiencia amplia en el uso de estas modalidades en endometriosis y los resultados iniciales no han sido muy alentadores.

6.7.4 *Tratamiento no hormonal (inmunomoduladores)*

Como alternativas, no tan efectivas, a los tratamientos hormonales para pacientes con contraindicaciones se han utilizado: pentoxifilina, leflunomida, etanercepto, infliximab, levimasol y loxoribina, proteína fijadora de TNF, interferón, inhibidores de la ciclo-oxigenasa (COX-2) y otros medicamentos en etapa de investigación, entre los que destacan los inhibidores de matriz metaloproteasas y diferentes agentes antiangiogénicos. El 5-FU ha demostrado disminución en la proliferación de células endometriales, *in vitro*, en paciente con endometriosis profunda y endometriomas.

6.7.5 *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico se efectúa al mismo tiempo que el diagnóstico; puede ser conservador, cuando se preservan ovarios y útero, y radical, cuando se extirpan. El primero se utiliza para pacientes que desean lograr un embarazo y cuyo estadio de la enfermedad no es muy avanzado. La mayor parte se presenta entre estos dos extremos y se prefiere siempre al tratamiento conservador ya que la endometriosis es de progresión lenta, rara vez se maligniza y al tratarse permite el embarazo, que también ejerce un efecto benéfico sobre ella. Además desaparece con la menopausia y las probabilidades de recidiva con terapia hormonal sustitutiva son bajas. El tratamiento quirúrgico es útil en etapas iniciales y avanzadas de la enfermedad. El empleo de la laparoscopia es fundamental. En estadios severos, o con edad avanzada, las técnicas de reproducción asistida son la mejor alternativa, con mejores resultados mientras menor sea la afección de los órganos reproductivos.

6.7.5.1 *Cirugía conservadora*

En endometriosis los objetivos son extirpar, evaporar o fulgurar los focos de endometriosis, típicos y atípicos; resecar o cortar adherencias y restaurar las relaciones tuboováricas normales; extraer la cápsula de los endometriomas o al menos drenarlos y destruir su epitelio; eliminar el dolor; disminuir el riesgo de recurrencia o persistencia

de la enfermedad, preservando la mayor cantidad de tejido ovárico posible.

6.7.5.2 *Tratamiento de implantes endometriósicos*

Estos se pueden extirpar, evaporar, fulgurar o coagular con diversos instrumentos y por diferentes vías, de acuerdo con los principios ya señalados. Cuando los implantes se encuentran cerca del uréter una práctica útil consiste en la hidrodisección, es decir, la inyección subperitoneal de solución lactato de Ringer para separar el peritoneo del uréter y disminuir las posibilidades de lesión a éste; no obstante, si hay diseminación subperitoneal del foco endometriósico, el peritoneo se adhiere y no se separa con la hidrodisección.

6.7.5.3 *Tratamiento de adherencias y restauración de relaciones tuboováricas*

Para lisar las adherencias es necesario separarlas mediante tensión con un manipulador, que a la vez sirva para visualizar el plano menos vascularizado. Es preferible extirpar las adherencias, aunque esto no es siempre factible. Al cortar adherencias debe evitarse lesionar estructuras adyacentes. Primero hay que separar el útero de adherencias a rectosigma, para lo que es útil el hidrodissector; luego se separan anexos de paredes pélvicas y finalmente adherencias que distorsionen las relaciones tuboováricas. Un área que requiere especial importancia es la del fondo del saco de Douglas.

6.7.5.4 *Tratamiento de endometriomas*

Una vez que se localiza el plano de disección adecuado y mediante hidrodisección y tracción, en la mayor parte de los casos es factible extirpar por completo la cápsula de los endometriomas ováricos, lo que disminuye las recidivas.

6.7.5.5 *Alivio del dolor*

Disminuir o hacer desaparecer el dolor que produce la endometriosis no aumenta la fertilidad en forma directa pero sí de manera indirecta pues favorece las relaciones sexuales. Los procedimientos más recomendados son la neurectomía presacra y la ablación de los nervios uterosacros con especial cuidado en no lesionar vasos, uréteres o estructuras adyacentes. Los resultados para aliviar el dolor con estos procedimientos quirúrgicos son superiores a 80%; empero, las recidivas son frecuentes.

6.7.5.6 *Prevención de recurrencias*

Prevención de recidivas incluye corrección de alteraciones mecánicas que dificulten la menstruación y administración de medicamentos hormonales para hacer disminuir o cesar el sangrado menstrual.

6.7.5.7 *Cirugía radical*

Para endometriosis avanzada con síntomas marcados y fertilidad completa la mejor opción es la histerectomía con salpingooforectomía bilateral, con lo que se disminuyen recidivas y extensión de la enfermedad, se alivia el dolor y se cura la enfermedad. Esto no impide la administración posterior de terapia hormonal sustitutiva.

6.7.5.8 *Cirugía ablativa y tratamiento quirúrgico de recurrencias*

El tratamiento de endometriosis recurrente, pélvica y extrapélvica requiere con frecuencia tratamiento quirúrgico agresivo que amerita adiestramiento especializado y disponer de cirujanos competentes en cirugía gastrointestinal, oncológica, vascular y urológica.

6.7.5.9 *Tratamientos combinados*

El empleo de tratamiento hormonal pre o postoperatorio es recomendable solo para casos específicos, ya que sus aparentes ventajas no siempre son demostrables y presentan algunas desventajas, como ya se ha mencionado.

La prescripción posoperatoria de medicamentos se recomienda cuando no fue posible extirpar todo el tejido ectópico, o si no se desea un embarazo inmediato.

6.7.6 *Técnicas de reproducción asistida*

La endometriosis es una de las más frecuentes indicaciones para emplear técnicas de reproducción asistida (TRA) cuando fallan los tratamientos convencionales, la edad de la paciente es avanzada o coexisten otros trastornos.

6.7.7 *Tratamiento psicológico*

Si la infertilidad secundaria a la endometriosis es un reto para los médicos, no lo es menos para las parejas

que se enfrentan a este padecimiento ya que se trata de una enfermedad crónica, de etiología desconocida, con recidivas frecuentes que ameritan tratamientos de por vida y que puede requerir cirugía mutilante para prevenir complicaciones mayores. Debido a esto, los médicos que tratan a estas parejas deben dedicar especial atención para mantener una relación adecuada con información accesible, permitirles que ventilen sus conflictos y participen en las decisiones diagnósticas y terapéuticas y, además, estar listos para referir a consulta especializada los casos necesarios. Una alternativa muy útil para ayudar en el tratamiento de estos problemas es el consejo y apoyo de grupos de ayuda que incluso pueden consultarse al través de la red en sitios como www.endometriosis.org/support.html o, en México, contactar a la Asociación Mexicana de Infertilidad: www.ami.com

7.0 CONCLUSIÓN

La endometriosis es una de las enfermedades de mayor prevalencia en mujeres infértilas, su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, a pesar de lo mucho que se sigue investigando y publicando, está lejos de ser bien conocido. Los retos que esto representa para el médico que atiende a estas parejas son múltiples, entre otros: entender las interrelaciones genéticas, inmunológicas, endócrinas, etc. Sospechar tempranamente la enfermedad, manejar técnicas diagnósticas y terapéuticas complejas, realizar cirugía más complicada, ofrecer en forma oportuna los avances de la técnicas de reproducción asistida, mantenerse actualizado en la investigación, que es intensa en este campo y evaluar objetivamente los datos epidemiológicos de estudios prospectivos con controles adecuados, que le permitan ofrecer las mejores alternativas a las pacientes con esta enfermedad altamente incapacitante y enigmática. Además, no limitarse a tratar los aspectos puramente orgánicos sino también los psicológicos asociados.

8.0 CUADROS

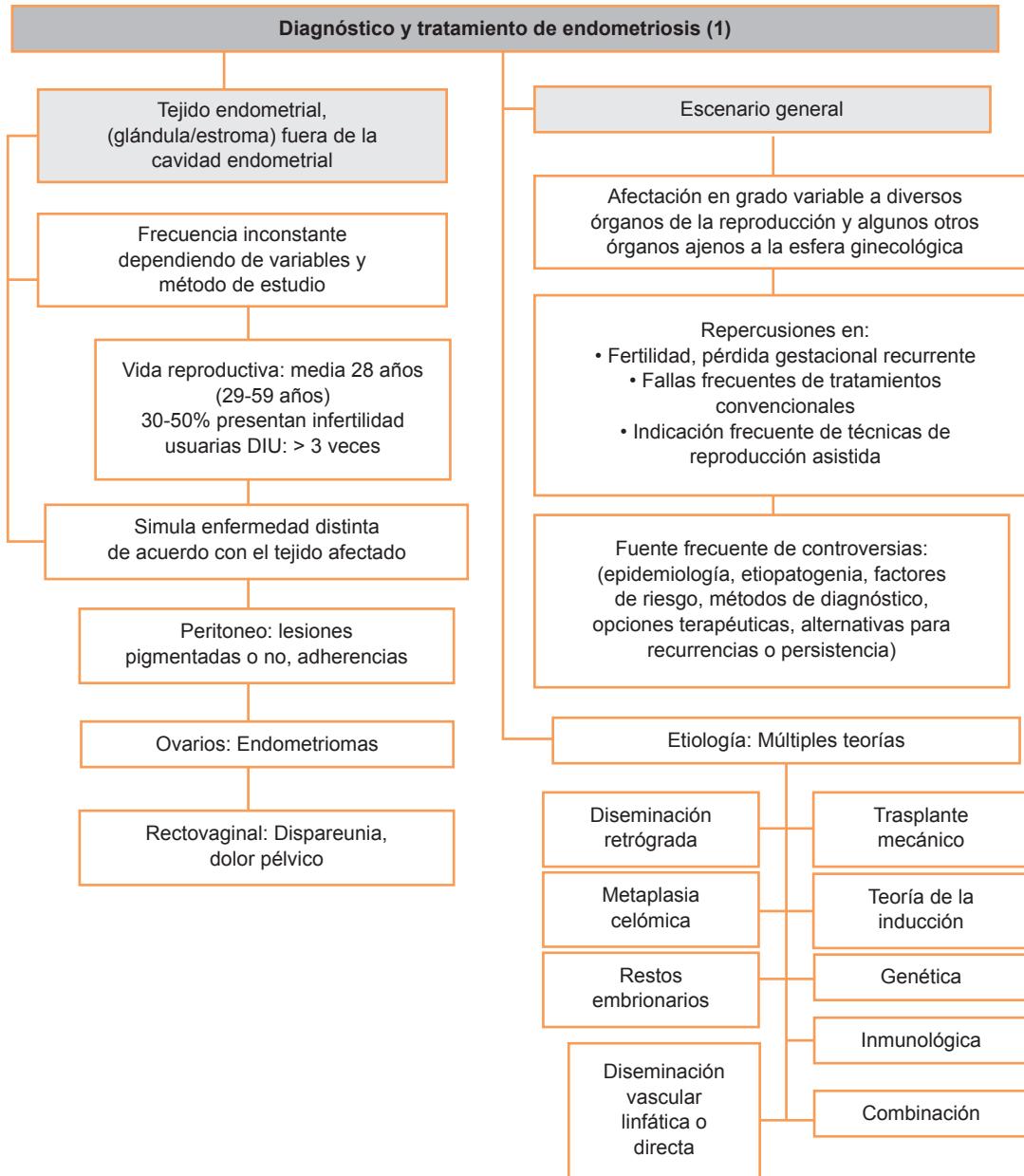
Cuadro 1. Criterios para selección del agente hormonal para el tratamiento de endometriosis

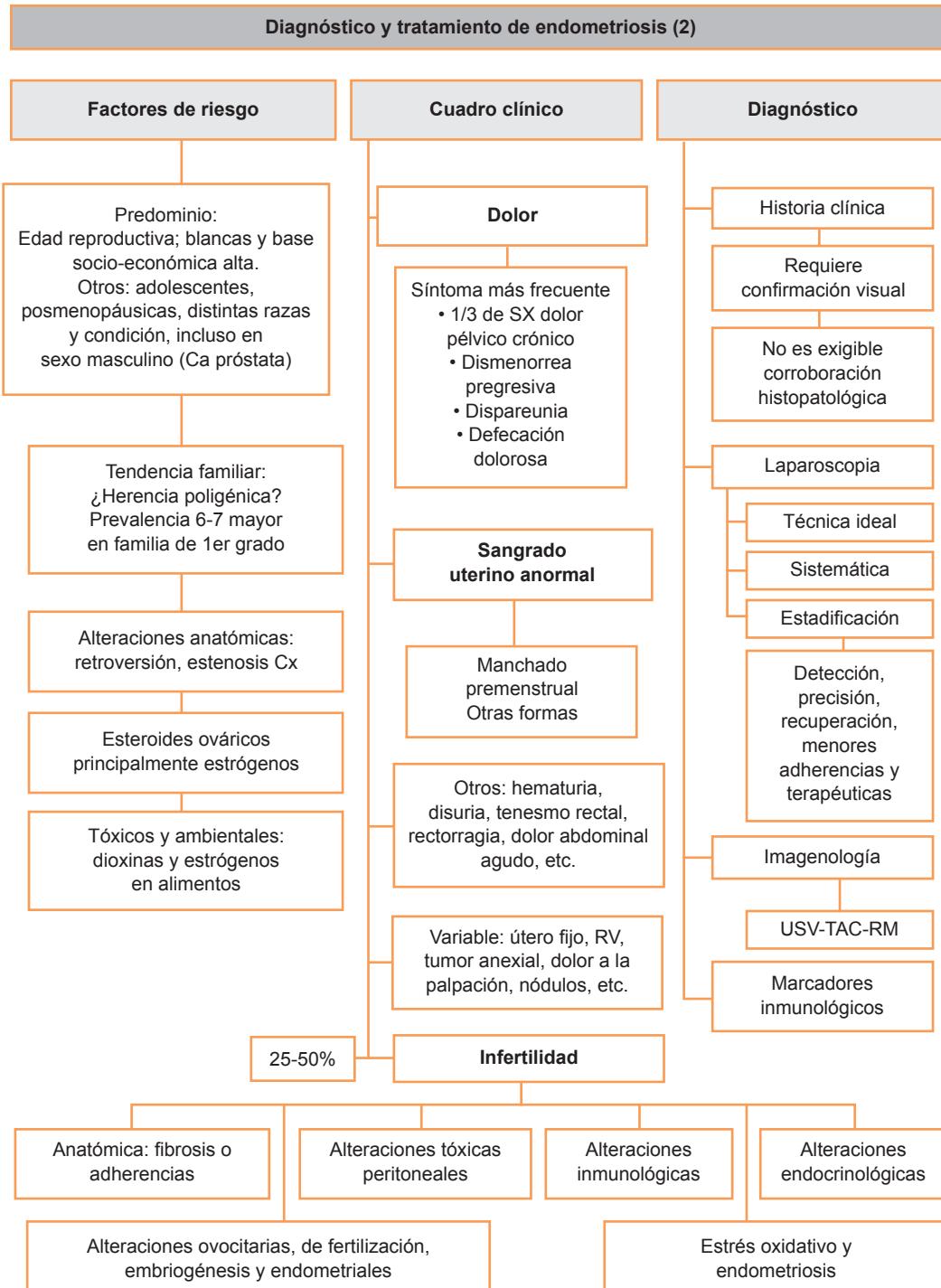
Agente	Ag-GnRH	Danazol	Progestágenos orales	Progestágenos de deposito	Estrógenos y progestágenos
Tasa de remisión	1	2	3	4	5
Vía de administración	5*	1	1	5	1
Frecuencia de administración	1**	5	3	2	4
Costo	5	4	3	2	1
Hiperestrogenismo	1	2	3	4	5
Hipoestrogenismo	5	4	2	3	1
Hiperandrogenismo	1	5	3	2	4
Osteoporosis	5	2	3	4	1
Depresión	2	1	4	5	3
Alteraciones inmunológicas	2	1	3	4	5

* Excepto para la vía nasal.

** Excepto para la vía nasal.

9.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO





10.0 BIBLIOGRAFÍA

- Winterhager E, Fazleabas E, Hillier S. Endometriosis: science and sense. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 575.
- Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-189.
- Rizk B, Abadalla H (Eds). *Endometriosis*. 2nd Edition. Health Press. Oxford 2003.
- Pérez Peña E. *Endometriosis*. En González Gutiérrez LA, Panduro Barón JG (Eds). Publ Universidad de Guadalajara. Guadalajara 2005; 291-300.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshøj L, Prentice A, Saridogan E on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
- Taylor RN. Endometriosis. In: Strauss III JF, Barbieri RL (Eds) *Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology, and clinical management*. 5th Ed. Elsevier Saunders Co, Philadelphia 2004; 22: 691-711.
- Vignano, Somigliana E, Gentilini D, Benaglia L, Vercellini P. Back to the original question in endometriosis: Implantation or metaplasia? *J Endometriosis* 2009; 1: 1-8.
- Witz CA, Dechaud H, Montoya-Rodríguez IA, et al. An in vitro model to study the pathogenesis of the early endometriosis lesion. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 955: 296.
- Taff L, Jones S. Cesarean scar endometriosis. A report of two cases. *J Reprod Med* 2002;47:50.
- Mahutte NG, Arici A. Endometriosis. In Carr BR, Blackwell RE, Azziz R (Eds). *Essential Reproductive Medicine*. McGraw-Hill. New York 2005; 20:491-516.
- Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. In: Speroff L, Fritz MA (Eds) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2005:29:1103-1133.
- Zondervan K, Cardon L, Kennedy SH. The development of a website for the genetic epidemiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:777-781.
- Terrassani Silveira CG, Rogatto SR, Padgaec S, Abrao MS. Recent advances in molecular genetics of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 9-18.
- Braun DP, Ding J, Shaheen F, Willey JC, Rana N, Dmowsky WP. Quantitative expresión of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 263-268.
- Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:173.
- Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155
- Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 49-56.
- Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* 2003;21:125.
- Bulun SE, Gurates B, Fang Z, Tamura M, Sebastian S, Zhou J, Amin S, Yang S. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002;55:21-33.
- Kennedy S. Genetic analysis of complex (multifactorial) diseases. In Fauser BCJM (Ed) *Reproductive Medicine*. Molecular, cellular and genetic fundamentals. Parthenon Publ. New York 2003;28:523-538.
- Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor-a *Med Hypoth* 2002; 60:84-88.
- Reis FM, Morsch DM, Rocha A I, Carneiro MM, Spritzer PM. The early genes c-fos and c-jun: Potential targets to modulate estrogen action in endometriosis? *J endometriosis* 2009; 1: 30-35.
- Yesildaglar M, Yildirim G, Attar R, Karateke A, Ficicioglu C, Yilmaz B. Exposure to industrially polluted water resulted in regressed endometriotic lesions and enhanced adhesion formation in a rat endometriosis model: a preliminary study. *Fertil Steril* 2010;93:1722-1724.
- Viganó P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 77-89.
- Djalali S, Janson D, Altgassen C, Agic A, Diedrich K, Hornung D. Quality of clinical diagnosis of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 46-51.
- García-Velasco JA, Motta L, Rodríguez S, Toribio M, Martínez-Salazar J, Pacheco A. Decreased concentrations of AMH in follicular fluid of women with endometriosis: A hypothetical new marker of oocyte quality. *J Endometriosis* 2009; 1: 52-56.
- Jackson KS, Hastings JM, Mavroganis PA, Bagchi I, Fazleabas AT. Alterations in the Calcitonin and Calcitonin modulated proteins, E-cadherin and the enzyme tissue Transglutaminase II during the window of implantation in a baboon model of endometriosis. *J Endometriosis* 2009; 1: 57-67.
- Minici F., Tiberi F., Tropea A., Orlando M., Gangale M.F., Rohani F. Campo S., Bompiani A., Lanzone A. and Apa R. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of ectopic endometrium *Hum Reprod* 2008; 23: 530-37.
- Lousse J-C, Defrere S, González Ramos R, Van Langendonck A, Colette S, Donnez J. Involvement of iron, factor-kappa B (NF- κ B) and prostaglandins in the pathogenesis of peritoneal endometriosis-associated inflammation: A review. *J Endometriosis* 2009;1: 19-29.
- Guiduice L. Genomics'role in understanding the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:119.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:861-70.
- Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Heam-Stokes R, Heo S, Merino M, Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79:1078-85.
- Ghezzi MD, Raio L, Cromi A, Gunter Duwe D, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. YKissing ovaries: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:143-7.
- Marc Bazet, Clarisse Lafont, Roman Rouzier, Gilles Roseau, Isabelle Thomassin-Naggar and Emile Darai. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92 : 1825-33.
- Cheng YM, Wang ST, Chow CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002;99:375.

36. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H, et al. Glycodelin: A major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:401-430.
37. Flores I, Rivera E, Mousses S, Chen Y, Rozenblum E. Identification of molecular markers for endometriosis in blood lymphocytes by using deoxyribonucleic acid microarrays. *Fertil Steril* 2006; 85: 1676-1683.
38. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis : surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18: 157-161.
39. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, Fopulot H. Radical excision of the uterosacral ligament complex. In Sutton C, Jones K, Adamson GD (Eds) *Modern Management of Endometriosis*. Taylor & Francis. London 2006; 21:221-230.
40. Nnoaham KE, Sivananthan S, Hummelshoj L, Jenkinson C, Webster P, Kennedy SH, Zondervan KT. Multi-center studies of the global impact of endometriosis and the predictive value of associated symptoms. *J Endometriosis* 2009; 1:36-45.
41. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, Sorrenti G. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-08.
42. Kupker W, Felberbaum RE, Drapp M, et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *RBM Online* 2002;5:12-16.
43. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, Langoi D, Amin S, Yang S, Deb S. Aromatase and Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 45-50
44. Montserrat Creus, Francisco Fábregues, Francisco Carmona, Marta delmPino, Dolors Manan, Juan Balasch. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment: a preliminary trial. *Hum Reprod* 2008;23:1910-16
45. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Bussacca M, Vignano. Endometriosis : novel ethiopathogenic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002 ;78 :665-78
46. Charlotte Ngô, Carole Nicco, Mahaut Leconte, Cristiane Chéreau, Pharm D., Bernard Weill, Frédéric and Charles Chapron. *Fertil Steril* 2010 in press.
47. Wright JT, Banerje S. Laparoscopic treatment of endometriosis by electrosurgery. In In Sutton C, Jones K, Adamson GD (Eds). *Modern management of endometriosis*. Taylor & Francis. London 2006; 22: 231-244
48. Marconi G, Vilelea M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78: 876-878
49. Gaber S. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *RBM Online* 2002;5:162-166
50. Brosens I, Gordts S, Campo R. Surgical management of endometriomas- compromised ovarian function? *Fertil Steril* 2002;78:206-7
51. Maria Grazia Porpora, Debora Pallante, Annamaria Ferro, Brenda Crisafi, Filipo Bellati, Pierluigi Benedetti Panici. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril* 2010;93:716-21
52. Society for Assisted Reproduction, the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States:1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproduction registry. *Fertil Steril* 2002;78:918-31
53. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699-704
54. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 908-13
55. Ioanna Tsoumpou, MB., Maria Kyrgion, MD., Tarek A. Gelbaya, MD. And Luciano G. Nardo, MD. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92: 75-87.
56. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006; 12: 57-64
57. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-1445.