

CONSENSO

CONSENSO CENTROAMERICANO SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina y tiene una prevalencia de 6-10% en las mujeres en edad reproductiva. Es una enfermedad inflamatoria crónica de patogénesis compleja. El elemento principal de su fisiopatología es el hecho de ser estrógeno dependiente, por lo que sus manifestaciones clínicas mejoran en la menopausia y durante la gestación y empeoran con la menstruación. Los síntomas tienen un amplio espectro de gravedad, van desde asintomáticos hasta incluso afectar la calidad de vida.¹⁻³

Se puede clasificar la endometriosis en cuatro tipos: tejido endometriote en superficie peritoneal y ovárica; endometriomas que son quistes con cápsula de tejido endometriote; masas complejas sólidas de tejido endometriote unidas a tejido adiposo y fibromuscular en el tejido recto-vaginal; y depósitos endometriales extrapélvicos.

METODOLOGÍA

Durante el mes de agosto del 2012, se convocó a 38 líderes de opinión en el área de la Ginecología y la Obstetricia, provenientes de Centroamérica, República Dominicana y Colombia. A estos médicos se les solicitó que revisaran la literatura relacionada con el manejo clínico de la endometriosis y en especial aquella que se relacionara con manejo y así mismo con guías o lineamientos de tratamiento.

Luego de que la literatura fuera valorada, los médicos fueron agrupados de acuerdo a una temática importante relacionada con la endometriosis, a saber cinco grupos: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y avances en el tratamiento de la endometriosis. Cada grupo evaluó la literatura relacionada con cada grupo de información relacionada con la endometriosis y la evidencia relacionada. Finalmente, se reunió a los 38 líderes de opinión y fueron evaluados los resultados del análisis de la literatura de cada uno de los grupos, de forma que el análisis de la información fue expuesto y discutido en una plenaria. Los alcances de cada grupo de discusión fueron también analizadas a la luz de las barreras y recursos disponibles en la región centroamericana.

Fisiopatología

La fisiopatología o el desencadenamiento de los procesos celulares durante la endometriosis son dinámicos y continuos. En el caso de la endometriosis, la secuencia fisiopatológica consta de 5 fases:

1) Predisposición/Influencia Genética:

El patrón de herencia es similar a la diabetes mellitus tipo 1, poligénica y multifactorial, y se agrega un factor ambiental desencadenante. Dentro de las características genéticas se ha identificado su agrupamiento familiar, su edad de aparición e intensidad. En relación con el agrupamiento familiar o "cluster", se ha documentado que los familiares de primera línea de consanguinidad (hermanas, hija-madre) tendrán un riesgo de 5 a 7 veces mayor de presentar endometriosis que una persona que no tiene antecedentes familiares.^{5,6}

Algunos hallazgos más específicos incluyen la pérdida de heterocigocidad (LOH), es decir que uno de los alelos de un gen tiene una mutación que no le permite funcionar de manera adecuada. Las pacientes con predisposición a la endometriosis pueden tener alteración en los genes 9, 11 y 22, pero como la mutación es solamente en uno de los alelos, no cursan con ningún tipo de sintomatología. En estas pacientes, al presentarse un factor desencadenante, por ejemplo ambiental, no es posible compensar los cambios y se manifiesta la enfermedad de forma más intensa que en aquellos pacientes que tienen los dos alelos.⁷⁻¹⁰

2) Presencia de células endometriales:

Múltiples teorías explican la presencia de células endometriales ectópicas, pero ninguna logra explicar por completo la endometriosis. La sumatoria de todas estas teorías nos ayuda a explicar el por qué encontramos tejido endometrial ectópico en un punto determinado:¹¹ Teoría de la menstruación retrógrada (Sampson)¹²; Teoría de la Diseminación Linfática (Halban)¹¹, Teoría Directa Iatrogénica¹³, Teoría de la adenomiosis, Persistencia de conductos de Muller¹⁴, Teoría de la Metaplasia Celómica (Meyer)¹⁴, Teoría de migración de células madre pluripotenciales de origen óseo¹⁵. Sobre estas teorías puede consultar la respectiva referencia.

3) Adhesión al peritoneo o a su membrana: La adhesión ectópica endometrial ocurre por la disfunción de las metaloproteinasas de matriz (MMP) y/o las TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas) que permiten la unión del tejido endometrial a la zona ectópica a través de las moléculas de adhesión celular (CAM). El endometrio tiene la capacidad de degradar las uniones celulares, para así abrirse espacio y facilitar su implantación.¹⁶ Durante la etapa de la implantación hay un aumento de las metaloproteinasas y disminución de inhibidores, asociado a liberación de factores quimiotóxicos y quimiotácticos (siendo el principal el factor de necrosis tumoral alfa).¹¹

4) Invasión de la membrana basal: El proceso de la invasión sigue al de la adhesión. El tejido endometrial posee un comportamiento pseudoneoplásico. Durante el mismo ocurre la estimulación del proceso inflamatorio. Este proceso ocurre con vías similares a un proceso autoinmune, pero que en el contexto de endometriosis se ha preferido llamar auto reactividad, pues el proceso no es dirigido a un antígeno como tal. La clasificación como proceso autoinmune es controversial, sin embargo se ha documentado anticuerpos antiendometriales. Así mismo, existen estudios que documentan la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes con la endometriosis, como el lupus o la tiroiditis. La invasión se da por una serie de alteraciones en la inmunidad celular como: resistencia a la destrucción por células NK, defectos en la función de las células NK, reducción fagocítica de los macrófagos, asociación con enfermedades autoinmunes, alergias y aumento de liberación de citoquinas por los macrófagos.¹⁷

5) Persistencia y crecimiento del tejido ectópico. La predisposición o influencia genética juega un papel clave en la aparición de la endometriosis: El último de los aspectos tiene que ver con el crecimiento y la cronificación. Hay cuatro factores clave que van a determinar la progresión de la enfermedad: Angiogénesis (Factor vascular endotelial de crecimiento (VEGF))¹⁸; aumento en los niveles de estrógeno a nivel del tejido ectópico, resistencia a la progesterona¹⁶ y el factor hepatocítico de crecimiento.¹⁹

Debe quedar claro el concepto de que la endometriosis es un proceso dinámico que en ocasiones se frena o se pausa, pero no se destruye, y que es clave entender los procesos fisiopatológicos involucrados para poder desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a detener la progresión de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis impacta en la calidad de vida de las pacientes debido a la alta tasa de subdiagnóstico. En promedio pasan 7-9 años sin diagnóstico debido a la variabilidad del cuadro clínico.²⁰ El diagnóstico de la endometriosis puede realizarse mediante la sospecha clínica; esta tiene un valor predictivo positivo del 65-80% y un valor predictivo negativo del 75%.²¹ El diagnóstico definitivo se fundamenta en la visualización directa de las lesiones por vía laparoscópica y posterior documentación histológica.

Los pacientes con la sospecha clínica de una endometriosis deben ser sometidos a una adecuada estrategia diagnóstica y tener en consideración: Sintomatología, signos, diagnóstico diferencial, exámenes de laboratorio, imágenes, laparoscopia, histología.

Sintomatología

Las manifestaciones clínicas de la endometriosis se hacen aparentes en la edad reproductiva, debido a la estimulación hormonal producida durante el ciclo menstrual. Estas manifestaciones son variables e impredecibles en

presentación y evolución. Los síntomas no se relacionan con el estadio de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad leve pueden presentar síntomas severos y viceversa. Por otra parte, muchos factores van a influir en la percepción de los síntomas y la necesidad de atención médica de cada paciente.²⁰

La dismenorrea es el más común de los síntomas de la endometriosis. Otros síntomas que pueden orientar al diagnóstico son: la dispareunia profunda, el dolor pélvico crónico, el dolor ovulatorio, la infertilidad, los síntomas perimenstruales o cíclicos asociados a intestino o vejiga, con o sin sangrado anormal, el sangrado anormal y la disquencia.²¹

La probabilidad del diagnóstico se incrementa si se toman en cuenta los factores de riesgo para desarrollar endometriosis, tales como: madres o hermanas con historia de endometriosis, ciclos menstruales menores de 27 días, consumo de una o más copas de alcohol por semana, no uso de anticonceptivos orales (ACOs) y menarca temprana. Por otra parte, también se pueden considerar los factores de riesgo que disminuyen el riesgo para presentar endometriosis, a considerar: multiparidad, lactancia prolongada y ejercicio regular de al menos 4 horas por semana.²²

Signos

En el examen físico y ginecológico es frecuente encontrar alguno o varios de los siguientes signos: Sensibilidad pélvica en tacto vaginal, útero retrovertido fijo, ligamentos uterosacros sensibles, ovarios aumentados de tamaño y poco móviles, palpación de nódulos infiltrantes profundos en ligamentos uterosacros o fondo de saco posterior, visualización de lesiones en vagina o cérvix, detección de nódulos (es mejor durante menstruación). Estos signos son frecuentes en pacientes con endometriosis y su presencia brinda una buena orientación diagnóstica, la ausencia de los mismos y un examen ginecológico normal, no descartan el diagnóstico.²⁰

Diagnóstico Diferencial

Los signos y síntomas no ofrecen la adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis. Por lo anterior, se recomienda como parte de la estrategia diagnóstica excluir otras causas de dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico generalizado e infertilidad.²² (Tabla 1)

Exámenes de Laboratorio

No se ha demostrado utilidad de pruebas o marcadores de laboratorio para el diagnóstico de la endometriosis, sin embargo hay una serie de marcadores que pueden ser de utilidad para monitoreo de la enfermedad y seguimiento terapéutico.²⁷

- CA-125: puede elevarse en endometriosis pero no tiene valor diagnóstico ya que tiene una sensibilidad del 28% y una especificidad del 90%. Este marcador puede ser útil para monitoreo de enfermedad y seguimiento terapéutico.
- CA 19-9 tiene una sensibilidad inferior que el CA-125, pero puede tener utilidad en medir la severidad de la enfermedad.²⁸
- Interleucina-6 sérica es más sensible y específico que CA-125.²⁸

- Determinación en líquido peritoneal de factor necrosis tumoral- α tiene más sensibilidad y especificidad, pero requiere invasión.²⁸
- Urocortina plasmática: diferencia endometriomas de otras masas ováricas benignas.²⁸

Dismenorrea	Dispareunia
Primaria Secundaria: ► Adenomiosis ► Miomatosis ► Infección ► Estenosis cervical	• Lubricación o expansión disminuida por excitación insuficiente • Causas gastrointestinales (constipación, síndrome de Intestino Irritable) • Infección vaginal o pélvica • Causas musculoesqueléticas (relajación pélvica, espasmo del elevador) • Congestión vascular pélvica • Causas urinarias (síndrome uretral, síndrome de vejiga dolorosa)
Dolor Pélvico Generalizado	Infertilidad
• Endometritis • Neoplasias • Causas no ginecológicas • Torsión ovárica • Adherencias pélvicas • Enfermedad Pélvica Inflamatoria • Abuso físico o sexual	• Anovulación • Factores cervicales • Deficiencia de fase lútea • Infertilidad por factor masculino • Enfermedad tubaria

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial de Endometriosis

Imágenes

El ultrasonido vaginal está indicado y recomendado cuando se tiene sospecha clínica de endometrioma (con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98.6%), para la detección de endometriosis profunda infiltrante en recto o tabique rectovaginal, o para el diagnóstico diferencial de la endometriosis. El endometrioma se observa como un quiste o masa con paredes gruesas, márgenes regulares y baja ecogenicidad homogénea.²⁰

La resonancia magnética no se recomienda para el diagnóstico de la endometriosis, tiene poca especificidad. En la resonancia magnética es difícil diferenciar las lesiones endometriósicas del tejido graso circundante. Esta puede ser de utilidad cuando hay resultados ultrasonográficos equívocos en casos de endometriosis rectovaginal o vesical.²⁰

Laparoscopia

La inspección visual por laparoscopia es el estándar de oro en la práctica clínica para el diagnóstico de endometriosis, con un 97% de sensibilidad y un 77% de especificidad. Esta se encuentra indicada en caso de dispareunia profunda, dismenorrea severa incapacitante o dolor pélvico incapacitante y refractario a tratamiento médico, infertilidad, engrosamiento y nodularidad de ligamentos uterosacros, obliteración de fondo de saco, o masa anexial mayor a 3cm.²³ Al realizar la laparoscopia, se debe documentar el tipo, localización y extensión de todas las lesiones y adherencias, así como movilizar órganos pélvicos y palpar lesiones para determinar si existen nodularidades. Las lesiones presentes

en la endometriosis se pueden clasificar en lesiones clásicas, lesiones no clásicas y otras como se muestra en la Tabla 2.^{23,24}

Histología

La histología tiene una sensibilidad de un 85% y una especificidad de un 100%. Un resultado positivo en el estudio histológico confirma el diagnóstico de endometriosis, sin embargo, un resultado negativo no es excluyente.²³ El estudio histológico debe realizarse siempre que sea posible, pero existen una serie de condiciones en las que su realización es obligatoria incluyendo: duda del origen de una lesión observada por laparoscopia, lesiones externas o vaginales y lesiones vesicales. En el estudio histológico se observan glándulas y estroma endometrial con cantidades variables de inflamación, fibrosis y macrófagos cargados de hemosiderina.²⁰

Estrategia diagnóstica

Una vez analizados los diversos elementos y herramientas que contribuyen al diagnóstico de la endometriosis, podemos concluir que:

1. Es fundamental excluir patologías con cuadros clínicos similares.
2. Ante la infertilidad, como forma de presentación principal, debe de realizarse una laparoscopia.
3. Ante otros síntomas o con una presentación principal diferente a la infertilidad, el tratamiento empírico de la endometriosis es una conducta inicial razonable.
4. La laparoscopia debe de considerarse tras la persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento empírico
5. El retardo en el diagnóstico es clave para evitar la evolución de la enfermedad y sus complicaciones, lo que a su vez limita su tratamiento eficaz.²³

Lesiones clásicas	Lesiones no clásicas	Otras Lesiones
• Lesiones quemadura pólvora con retracciones. • Nódulos o quistes con hemorragia antigua rodeados por fibrosis. • Quistes endometriósicos. • Vesículas claras o color café.	• Implantes rojos (petequiales, vesiculares, polipoideos, hemorrágicos o en llamarada). • Cicatrices o placas peritoneales.	• Endosalpingiosis. • Peritoneo normal. • Hiperplasia mesotelial. • Fibrosis. • Depósitos de hemosiderina. • Hemangiomas. • Granulomas por sutura. • Restos adrenales. • Carbón residual por ablaciones previas. • Cambios inflamatorios.

Tabla 2. Lesiones visibles a la laparoscopia en la endometriosis²⁹

Tratamiento de la endometriosis

El tratamiento de la endometriosis debe enfocarse primordialmente en mejorar la calidad de vida de la paciente y debe tener como objetivo la disminución de la inflamación y del dolor, el bloqueo de la angiogénesis, la interrupción o

eliminación de la producción cíclica de E2, la inhibición de la acción y síntesis de E2 y la reducción o eliminación de las menstruaciones. El manejo médico ideal debería erradicar los focos endometriósicos y no solo aliviar los síntomas.^{25,26}

Las opciones de tratamiento actuales para la endometriosis incluyen:²⁷

- Analgésicos
- Terapia médica hormonal
- Intervención quirúrgica, que puede ser conservadora o definitiva. Esta la abordaremos más adelante.
- Terapia combinada (tratamiento médico y quirúrgico): Las guías de tratamiento del American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) no recomiendan el uso de terapia médica en post-operatorio inmediato o mediato de cirugía para endometriosis.

Analgésicos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Los AINEs se recomiendan y utilizan como primera línea en el tratamiento de pacientes con sospecha de endometriosis, sin embargo no existen estudios grandes aleatorizados que evalúen el uso de analgésicos en dolor por endometriosis.^{20,28} En estudios observacionales la eficacia de los analgésicos se vio sólo en pacientes con dolor leve.²⁷

Terapia médica hormonal

Anticonceptivos orales estrógenos-progestágenos (ACOs): La última evidencia muestra un efecto benéfico en términos de alivio de dolor con el uso de ACOs continuos, siendo una buena opción para las mujeres con dolor leve o moderado que además quieren evitar un embarazo. Una ventaja de los ACOs sobre otros tratamientos es que se pueden tomar de manera indefinida.²⁷

Progestágenos: Hay múltiples opciones de progestágenos, y su escogencia depende de las necesidades y preferencias de cada paciente. Estos inducen anovulación central y tienen efecto directo sobre E2 y sobre endometrio produciendo atrofia y decidualización, disminuyendo adicionalmente la angiogénesis y factores de inflamación peritoneales.²⁹ Dentro de este grupo, existe una nueva alternativa para el tratamiento de la endometriosis, el dienogest, del cual se comentará más adelante.^{30,31}

Agonistas GnRH: se recomiendan para el tratamiento del dolor moderado o severo asociado a endometriosis. Algunos estudios aleatorizados han mostrado que los agonistas GnRH son más eficaces que el placebo y tan eficaces como otras terapias médicas en el manejo del dolor y en la reducción de los implantes endometriales. Se debe dar terapia add-back para evitar los efectos secundarios y se recomienda no utilizarlo por períodos mayores de 12 meses y en el caso de algunas guías hasta 24 meses.²⁷

Danazol: es un andrógeno sintético que inhibe los esteroides ováricos y la liberación de gonadotropinas por parte de la pituitaria. Es efectivo en la resolución de los implantes endometriales en pacientes con estadíos de la enfermedad leves o moderados y más del 80% de las pacientes presentan mejoría o alivio del dolor a los 2 meses de tratamiento. A pesar de la eficacia demostrada, el consenso de expertos no recomienda su uso como terapia de primera línea debido a su perfil de eventos adversos y debe ser utilizado solo en caso de no tener otras opciones terapéuticas.

Inhibidores de aromatasa: los inhibidores de la aromatasa son una terapia nueva y prometedora, aunque aún no están aprobados para el manejo del dolor pélvico por endometriosis. Estos agentes aparentemente regulan la formación local de estrógeno dentro de las lesiones endometriales, además de disminuir la producción estrogénica en los ovarios, el cerebro y a nivel periférico.²⁷

Ante la variedad de opciones ya mencionadas y con el fin de optimizar el abordaje terapéutico, las manifestaciones clínicas de la endometriosis pueden ser clasificadas en tres categorías: dolor pélvico (Figura 1), infertilidad (Figura 2) y masas pélvicas (Figura 3). No existe franca evidencia de la superioridad de alguna terapia médica sobre otra para el manejo del dolor asociado a endometriosis o de que alguna de las terapias médicas influya sobre la fertilidad. Por lo tanto la decisión terapéutica debe ser individualizada tomando en cuenta: la severidad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, el deseo de embarazo, la edad de la paciente, los efectos secundarios de los medicamentos y las tasas de complicaciones quirúrgicas.²⁷

El panel de consenso creó y aprobó una serie de algoritmos basados en las recomendaciones de ACOG, ESHRE, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) y RCOG, que brindan una guía para el manejo de las pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de endometriosis.^{4,20,28,32}

En el caso del dolor asociado a endometriosis, el abordaje dependerá inicialmente de si se tiene diagnóstico confirmado por visualización de las lesiones o si es sospecha clínica de endometriosis. (Figura 1a y 1b)

Por otra parte, en el caso de que la infertilidad se considere el principal síntoma o motivo de consulta, se deben tener en consideración múltiples factores para definir el abordaje terapéutico más adecuado. Se recomienda realizar una segmentación inicial de las pacientes de acuerdo a su edad tomando como punto de referencia si es mayor o menor de 35 años. (Figura2).

En cuanto a las masas pélvicas, el manejo quirúrgico es el tratamiento de elección si estas son iguales o mayores a 4 cm, pero en masa de menor tamaño se recomienda dar tratamiento médico y seguimiento cada 6 meses como mínimo. (Figura 3).

Considerando su origen estos algoritmos se consideran nivel III de evidencia.

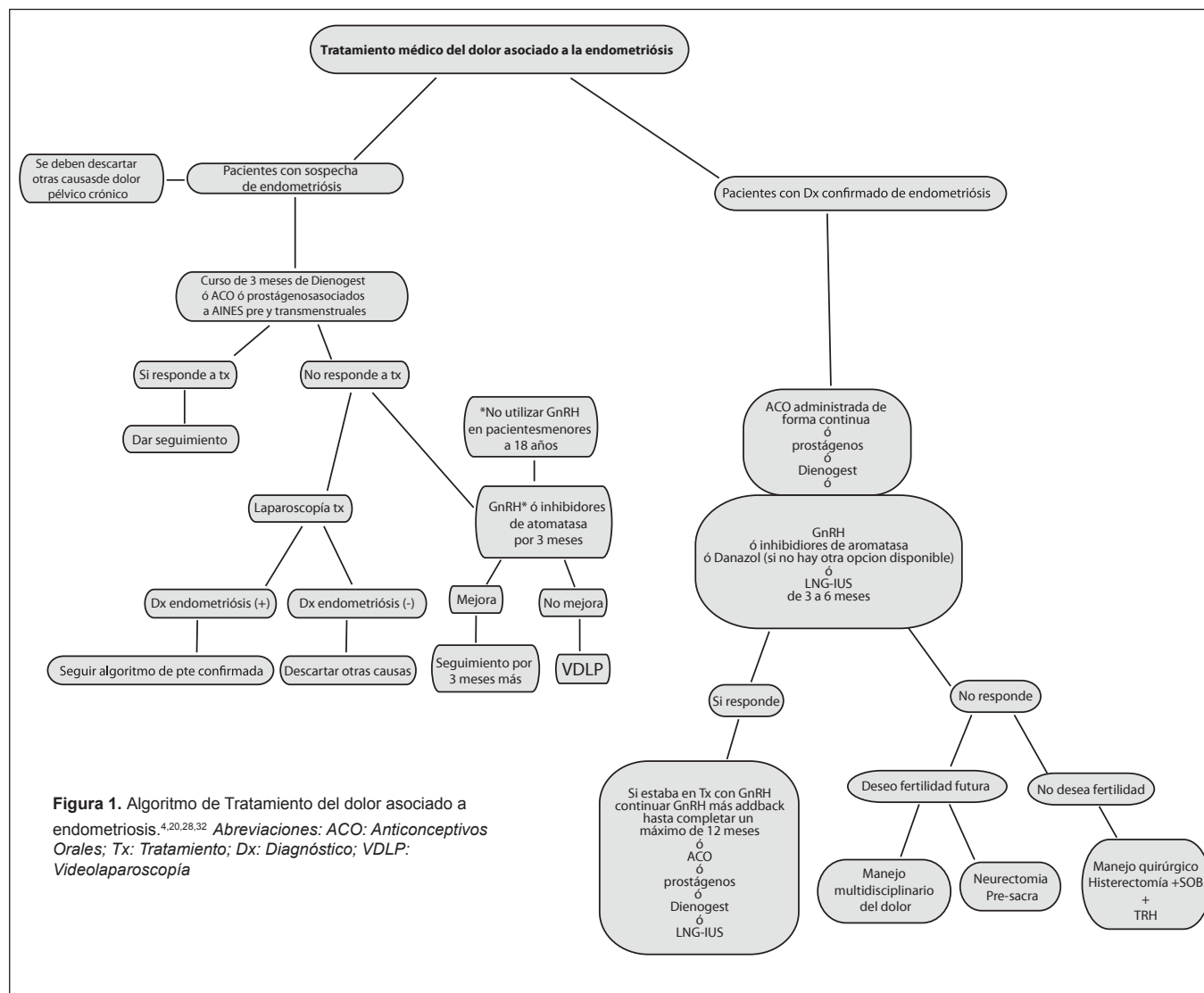
Tratamiento Quirúrgico de la endometriosis La evidencia sugiere que la cirugía no es mejor que la terapia médica en el manejo de los síntomas de la endometriosis. Hasta un 20% de las pacientes no responden con cirugía y su recurrencia es alta.³³⁻³⁵ Un ensayo independiente, aleatorizado, controlado clínicamente, reportó que un año después de la cirugía el 51% de las mujeres experimentaron recurrencia de síntomas suficientes para requerir medicación adicional para el dolor.³⁶ Otros reportes indican una recurrencia de síntomas del 7-30% dentro de los 3 años de la cirugía laparoscópica y 40-50% a 5 años de la cirugía.³⁷

El abordaje laparoscópico es el de elección ya que la recuperación es más rápida, produce menos adherencias y un menor índice de complicaciones en manos expertas. Por otro lado es recomendable que en el momento mismo de la laparoscopia diagnóstica sean tratadas las lesiones

endometriósicas visibles. Las lesiones se pueden tratar con diferentes fuentes de energía y ninguna de ellas ha mostrado más eficacia que el resto en la destrucción de las mismas; las diferencias son en trauma, sangramiento, remoción, etc.

Por otro lado el tratamiento quirúrgico requiere considerable experiencia de parte del cirujano y eso hace que los resultados dependan mucho del operador.³⁴ Además la variabilidad de la apariencia de las lesiones hace que sea más difícil el reconocerlas por ej. lesiones profundas son difíciles de identificar, también lesiones microscópicas pueden no ser vistas durante el procedimiento, estos y otros factores explican porque la cirugía no mejora el dolor en algunas pacientes.

Los estudios mencionados anteriormente apoyan que el manejo sintomático de la endometriosis (dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico) no es el quirúrgico, el tratamiento médico debe ser el de primera línea siendo que es una enfermedad crónica que requerirá varios y largos tratamientos, sin olvidar lo invasivo del tratamiento quirúrgico.



El manejo quirúrgico está indicado para casos en los que el diagnóstico es incierto; en presencia de síntomas severos, discapacitantes o agudos (ruptura o torsión ovárica de un endometrioma), síntomas que no resuelven o han empeorado con el tratamiento médico, infertilidad, presencia de enfermedad avanzada (distorsión anatómica de órganos pélvicos, quistes u obstrucción intestinal o vesical), pacientes que no desean usar terapia hormonal, presencia de endometrioma mayor o igual a 4cm o masas sospechosas de malignidad.

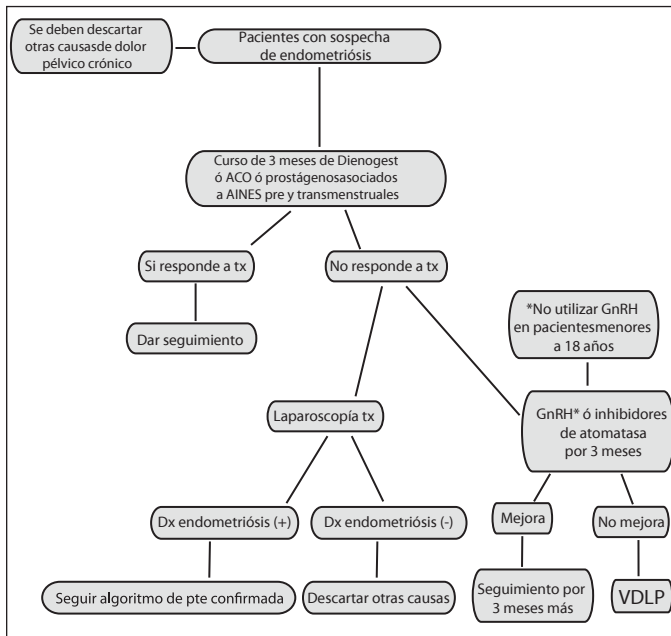


Figura 1a. Manejo del dolor en pacientes con sospecha de endometriosis
Abreviaciones: ACO: Anticonceptivos Orales; Tx: Tratamiento; Dx: Diagnóstico; VDLP: Videolaparoscopia

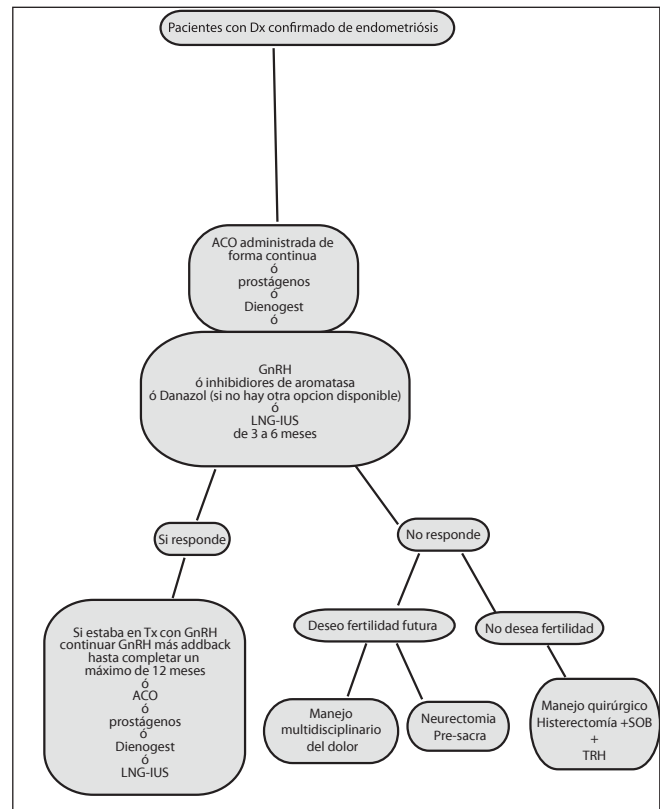


Figura 1b. Manejo del dolor en paciente con Diagnóstico(Dx) confirmado de endometriosis
Abreviaciones: LNF-IUS: Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel; SOB: Salpingooforectomía Bilateral; TRH: Terapia de Reemplazo Hormonal

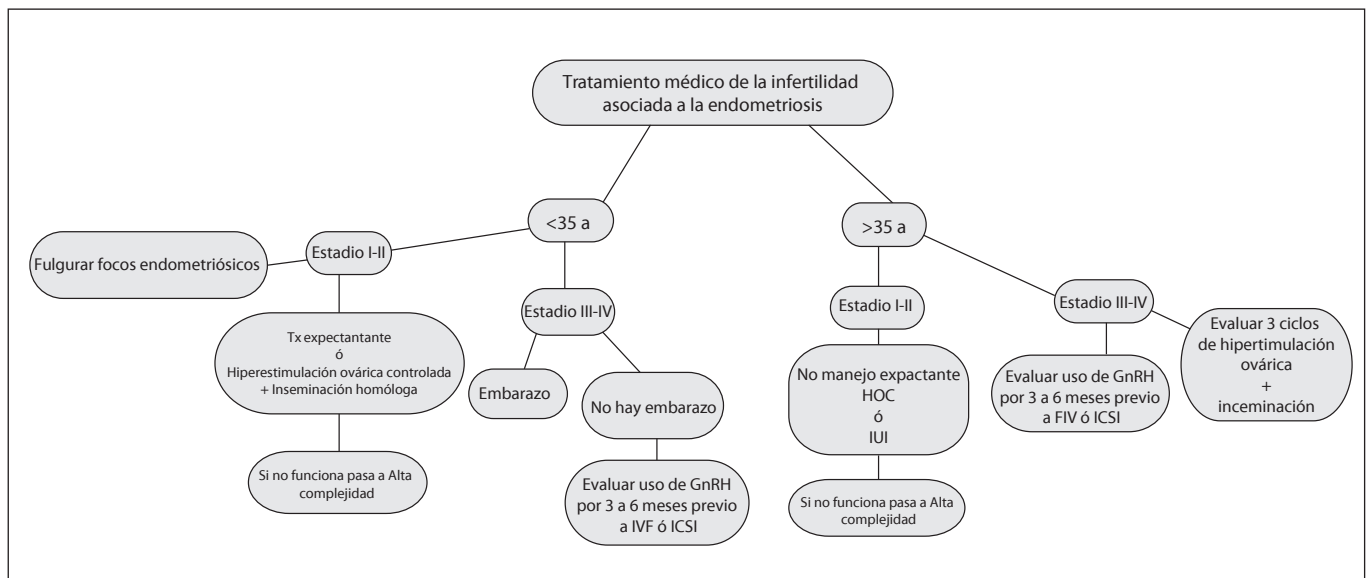


Figura 2. Algoritmo de Tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis ^{4,20,28,32}

Abreviaciones: IVF: Fertilización in vitro; ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Esperma (por sus siglas en inglés)

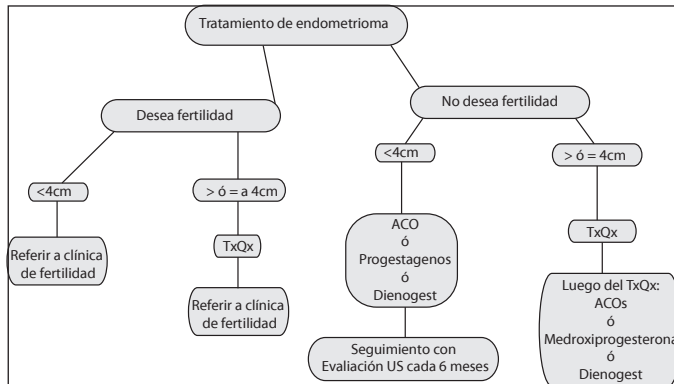


Figura 3. Algoritmo de Manejo de Endometriomas ^{4,20,28,32}—Abreviaciones: IVF: Fertilización in vitro; ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Esperma (por sus siglas en inglés)

Ablación laparoscópica del nervio útero sacral

Otro debate es el uso de técnicas quirúrgicas complementarias como la ablación laparoscópica del nervio útero sacral (LUNA por sus siglas en inglés) que consiste en interrumpir las fibras nerviosas eferentes en el ligamento útero sacral para disminuir el dolor en dismenorrea intratable. Sin embargo un ensayo aleatorizado, controlado, comparó cirugía laparoscópica sola versus cirugía con LUNA y no se encontró diferencia entre los grupos de pacientes que presentaron dismenorrea recurrente a 1 y 3 años de la cirugía. ³⁷

Neurectomía presacral

Consiste en interrumpir la inervación simpática al útero a nivel del plexo hipogástrico superior. Un ensayo aleatorizado controlado, de 71 mujeres, demostró que la neurectomía presacral al tiempo de la cirugía conservadora por endometriosis disminuyó el dolor en la línea media pero no mejoró otros síntomas. ³⁸

LUNA no ofrece beneficios mas allá de la cirugía conservadora sola y no está libre de complicaciones (prolapso uterino, lesión de uréter) por tanto hoy día no es recomendable; neurectomía presacral podría ser útil en pacientes con dolor en la línea media reconociendo que está asociado con riesgo significativo de sangramientos de plexos venosos adyacentes.

Histerectomía.

Histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral está reservada para mujeres que han completado su maternidad, que tienen síntomas debilitantes y en quienes han fallado otras terapias; consiste en una menopausia quirúrgica con atrofia del tejido endometrial. Si no se hace la salpingo-ooforectomía bilateral será menos efectiva y las recurrencias y subsecuentes re-operaciones serán mayores. ³⁹

Manejo de endometriomas e infertilidad asociada.

La cirugía laparoscópica con ablación de los depósitos endometriales puede incrementar la fertilidad en mujeres con endometriosis. ⁴⁰ Un ensayo aleatorizado, controlado, encontró que la cistectomía es superior al drenaje en la liberación del dolor a 2 años ⁴¹, pero la cistectomía, puede ser más destructiva para el ovario disminuyendo la fertilidad.

Una nueva técnica combinada de cistectomía y vaporización laser reduce recurrencia al escindir 80-90% de la capsula quística del endometrioma y protege la región hilar del ovario manteniendo el riego sanguíneo y previniendo daño ovárico. ⁴² En los casos tratados con esta técnica no hubo diferencia del volumen ovárico y el conteo de folículos ováricos antrales comparado con el grupo control con ovario normal contralateral, esto sugiere que esta técnica no es deletérea para el ovario.

Se ha documentado una técnica que consiste en el drenaje guiado por ultrasonido de los endometriomas, esta técnica se realiza previa a la estimulación ovárica y puede tener una gran utilidad al ser menos invasiva que la cirugía laparoscópica en sí, sin embargo la misma requiere más investigación. ⁴³

La mejoría de la infertilidad con el tratamiento quirúrgico de la endometriosis no está clara, y son indispensables las técnicas de fertilización asistida especialmente fertilización in vitro (IVF) con Inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI por sus siglas en inglés) ya que la infertilidad por endometriosis no solo es producida por las adherencias que distorsionan la anatomía pélvica, que son causa de alteración en la liberación y captura del huevo, sino que las pacientes con endometriosis tienen poca reserva ovárica, baja calidad de ovocitos y de embriones y aún las técnicas de fertilización asistida tendrán una tasa de embarazo de cerca de la mitad, que en pacientes sin endometriosis por disminución en la fertilización, implantación y producción de ovocitos. Los objetivos de la cirugía en infertilidad son la citoreducción de focos y el restablecimiento de la anatomía.

Luego de la revisión de la evidencia sobre el manejo quirúrgico de la endometriosis se pueden establecer una serie de recomendaciones y conclusiones que se deben tener en consideración:

1. El manejo expectante de la endometriosis no debe aplicarse más. Una vez que se realiza la laparoscopia diagnóstica esta debe ser también terapéutica.
2. En pacientes sintomáticas, los resultados del tratamiento quirúrgico son similares a la terapia médica, por lo que la cirugía está indicada solo para los casos anteriormente mencionados.
3. El tratamiento quirúrgico, no es la primera línea para el manejo del dolor, ya que la recurrencia es alta por ser enfermedad crónica, además de ser un método invasivo.
4. Las lesiones pueden ser invisibles o inalcanzables para el operador lo que hace que el método falle.
5. LUNA y la neurectomía presacral, tienen pocos beneficios y no están libres de complicaciones. La neurectomía presacral asociada a la cirugía conservadora disminuyó el dolor en la línea media pero no otros síntomas, además asocia riesgo de sangramiento de plexos venosos. LUNA no ha mostrado beneficios y tiene riesgos de prolapso y lesión de uréter. ³⁸

6. La histerectomía en caso de necesitarse debe ser acompañada de salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) y aún con anticonceptivos orales combinados post quirúrgica su recurrencia será mucho menor que si se conservan los ovarios.
7. En endometriomas mayores o iguales a 4cm, la cirugía es la primera línea y es mejor la cistectomía parcial combinada con vaporizaciones, respetando la región hilar y su riego sanguíneo.⁴³
8. En la Infertilidad los resultados son pobres, y se necesitarán técnicas de fertilización asistida especialmente IVF con ICSI.

A la luz de las nuevas técnicas de fertilización y fecundación y así mismo de los deseos de la paciente, en especial en relación al tema de la paridad, debe individualizarse la terapia en cada caso.

Avances en el tratamiento de la endometriosis

En los últimos años se han documentado pocos avances en el manejo de la endometriosis. Uno de los avances en términos de tratamiento médico, es la medroxiprogesterona de depósito en presentación subcutánea de 104 mg, que ha mostrado mejoría similar a leuprolide, específicamente en las pacientes con dolor. Esta presentación no se debe recomendar a pacientes con deseo de fertilidad en futuro próximo ya que aplaza la ovulación desde 4 hasta 8 meses. Sin embargo la pérdida de calcio óseo es menor a aquella que se presenta con análogos como leuprolide sin terapia add-back y con la presentación de medroxiprogesterona 150mg.³⁰

Como parte de los avances, podemos también mencionar el implante de etonogestrel. Existe evidencia de su eficacia en mejoría de dolor a 12 meses, comparable con la conseguida con medroxiprogesterona de depósito.⁴

En cuanto al dispositivo intrauterino de levonorgestrel, abundante literatura respalda su utilidad en el tratamiento de la endometriosis. Este dispositivo, produce atrofia en el endometrio y amenorrea hasta en un 60% de pacientes, pero no inhibe la ovulación. Más del 50% de las pacientes con dolor pélvico y endometriosis leve a moderada, refiere una mejoría de los síntomas, específicamente del dolor a 6 meses de su uso y la gran mayoría se encuentran satisfechas o muy satisfechas. Se han descrito también beneficios adicionales en términos del tamaño de las lesiones nodulares de pacientes que los presentan en el tabique recto vaginal, dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia y disquencia.^{4,20}

El dienogest es la última molécula aprobada para el tratamiento de la endometriosis y se encuentra en el grupo de los progestágenos. Este ha demostrado mayor eficacia que el placebo, y muestra eficacia similar en reducción de dolor en comparación con análogos de GnRH (Buserelin, Triptorelin y Leuprolide). Dienogest produce anovulación por efecto directo sobre el ovario, sin producir un impacto importante sobre Gonadotropinas, llevando a niveles de E2 en sangre entre 30 y 50 pg/ml, lo que explica el mínimo impacto sobre hueso

y síntomas vasomotores y la no promoción de crecimiento de las lesiones, además produce disminución de factores inflamatorios como IL 6-8, MCP-1, SF-1, VEGF y tiene alta afinidad por el tejido endometrial. Una de las grandes ventajas de dienogest radica en que la pérdida de densidad mineral ósea es mucho menor que la reportada con el uso de análogos, con un mejor desempeño en calidad de vida.^{30,31}

Por otra parte, hay una gran variedad de medicamentos experimentales, que se pueden clasificar según su forma de acción, a futuro algunos de ellos podrían tener una buena eficacia en endometriosis. (Tabla 3)

Agentes anti-androgénicos Cabergolina Endostatina Sirolimus Talidomide Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular	Inhibidores de Histona deacetilasa Tricoestatina A Ácido valproico Ácido valproico más ácido retinoico
Antioxidantes N-acetilcisteína Vitamina E succinato	PPAR y (Tiazolidinedionas) Rosiglitazona Troglitazona
Inhibidores de Aromatasa Anastrozol Fadrozol Formestano Letrozol Anastrozol más ACOs Anastrozol más análogos de GnRH Anastrozol más progesterona, calcitriol y rofecoxib Letrozol más acetato de noretindrona, citrato de calcio y vitamina D	Antagonistas de progesterona Mifepristona (RU 486) Onapristona
Inhibidores COX-2 Celecoxib Indometacina Nimesulida Rofecoxib Valdecoxib	Moduladores selectivos SR Asoprisnil J-956 (asoprisnil ecamate) J-1042 (megestrona)
Antagonistas de GnRH Abarelix Cetrorelix	β agonistas selectivos del receptor de estrógeno ERB-041
Inmunomoduladores Análogos del receptor de acetilcolina-nicotina Citoquina interleukina-12 Análogo de guanosina-Loxoribine Interferón α ₂ β Rapamicina Análogo de Xantina-Pentoxifilina	Moludadores selectivos del receptor de estrógeno Fulvestrant Raloxifeno Tamoxifeno
	Estatinas Atorvastatina Lovastatina
	Bloqueadores TNF Infliximab Etanercept
	Inhibidores de la proteína-kinasa mitógeno-activada FRI67653 Inhibidor p38
	Inhibidores de las metaloproteinasas de matriz ONO-4817
	Inhibidores del factor nuclear kappa B Ácido cafeico fenetil ester

Tabla 3. Terapias en investigación para el tratamiento de la endometriosis.

Conclusión

En conclusión, la endometriosis es una enfermedad crónica que requiere de un manejo a largo plazo con maximización del tratamiento médico y evitando cirugías a repetición. A pesar de múltiples investigaciones, el manejo óptimo de la endometriosis aún no está claro y existe, a pesar de la multiplicidad de tratamientos, la necesidad no satisfecha de tratamiento a largo plazo, razón por la cual actualmente hay una gran variedad de terapias en estudios.

Por otra parte, la presente guía merece su discusión continua y actualización.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores reportó ningún conflicto de intereses. La guía se produjo con recursos irrestrictos de la empresa Bayer, y el apoyo científico de EduPharma. Ninguna de las opiniones incluidas en este documento fue influenciada por ninguna de las dos empresas.

Consensus de expertos con la colaboración de:

Alfaro, Fabio	CR,
Álvarez, Ernesto	PA,
Andrino, Rodolfo	GT
Araujo Luis	GT,
Badilla ,Cam Lin	CR,
Bagnarello, Fiorella	CR,
Bendaña Cardona, Sergio	HN,
Bonilla, Erick	NI,
Bonilla Henríquez, José Roberto	SV,
Broutin, Gerardo	CR,
Caballero, Mauricio	HN,
Calderón, Ronny	CR,
Castillo, Maritza	SV,
Cunillera, Máximo	RD,
Denys, Carlos Enrique	SV,
Escalante, Carlos	CR,
Espinal, Ramón	RD,
García, Darwin	HN,
Hidalgo, Edin	GT,
Karnakis, Giorgios	PA,
Loáiciga, Kenneth	CR,
López, Juan Carlos	PA,
Malavassi, Fernando	CR,
Martin, Ricardo	COL,

Martínez, Vilma Noelia	NI,
Medina, Danilo	CR,
Menjívar, Diaz David	SV,
Mongalo, Pablo	NI,
Montenegro, Erick	GT,
Morera, Flory	CR,
Olmedo, Jonhny	CR,
Pérez, Ariel	CR,
Pérez Robles, Edgar	GT,
Rivera Fortín, Raúl	SV,
Rodríguez, David	HN,
Trejo, León	GT,
Vargas Lejarza, Sandra	CR,
Zea Vega, Juan Carlos	GT,

REFERENCIAS

- Hansen, K.A. & Eyster, K.M. Genetics and genomics of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* **53**, 403-412 (2010).
- Eskenazi, B. & Warner, M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **24**, 235-258 (1997).
- Stefansson, H., et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* **17**, 555-559 (2002).
- Leyland, N., Casper, R., Laberge, P. & Singh, S.S. Endometriosis: diagnosis and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* **32**, S1-32 (2010).
- Simpson, J.L., Elias, S., Malinak, L.R. & Buttram, V.C., Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American journal of obstetrics and gynecology* **137**, 327-331 (1980).
- Zondervan, K.T., et al. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum Reprod* **19**, 448-455 (2004).
- Cavenee, W.K., Koufos, A. & Hansen, M.F. Recessive mutant genes predisposing to human cancer. *Mutation research* **168**, 3-14 (1986).
- Jiang, X., et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer research* **56**, 3534-3539 (1996).
- Fearon, E.R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759-767 (1990).
- Thomas, D.C., Haile, R.W. & Duggan, D. Recent developments in genomewide association scans: a workshop summary and review. *American journal of human genetics* **77**, 337-345 (2005).
- Jensen, J.R. & Coddington, C.C., 3rd. Evolving spectrum: the pathogenesis of endometriosis. *Clinical obstetrics and*

gynecology **53**, 379-388 (2010).

12. Sampson, J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American journal of pathology* **3**, 93-110 143 (1927).

13. Bulun, S.E. Endometriosis. *The New England journal of medicine* **360**, 268-279 (2009).

14. Ferguson, B.R., Bennington, J.L. & Haber, S.L. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed mullerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by mullerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstetrics and gynecology* **33**, 617-625 (1969).

15. Sasson, I.E. & Taylor, H.S. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1127**, 106-115 (2008).

16. Pitsos, M. & Kanakas, N. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* **16**, 717-726 (2009).

17. Barrier, B.F. Immunology of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* **53**, 397-402 (2010).

18. Asante, A. & Taylor, R.N. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annual review of physiology* **73**, 163-182 (2011).

19. Sugawara, J., Fukaya, T., Murakami, T., Yoshida, H. & Yajima, A. Increased secretion of hepatocyte growth factor by eutopic endometrial stromal cells in women with endometriosis. *Fertility and sterility* **68**, 468-472 (1997).

20. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstetrics and gynecology* **116**, 223-236 (2010).

21. Howard, F.M. Surgical treatment of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **38**, 677-686 (2011).

22. Mounsey, A.L., Wilgus, A. & Slawson, D.C. Diagnosis and management of endometriosis. *American family physician* **74**, 594-600 (2006).

23. Dynamed, E. Endometriosis. (EBSCOhost, Ipswich (MA), Actualizada hasta octubre 2012. Disponible en formato electrónico: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dme&AN=115220&site=dynamed-live&scope=site>).

24. Martin, D.C. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *American journal of obstetrics and gynecology* **188**, 1663; author reply 1663-1664 (2003).

25. Vercellini, P., et al. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* **26**, 3-13 (2011).

26. Giudice, L.C. Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine* **362**, 2389-2398 (2010).

27. Schenken, R.S.e.a. UpToDate. in *Uptodate* (ed. ROse, B.D.) (Waltham, MA, 2012).

28. Gynecologists, R.C.o.O.a. The Investigations and Management of Endometriosis. (2008).

29. Crosignani, P.G., Luciano, A., Ray, A. & Bergqvist, A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* **21**, 248-256 (2006).

30. NHS, N.H.S. NHS Evidence – women's health Endometriosis Annual Evidence Update. (Marzo 2010, 2010).

31. Mueck, A. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. (Expert Reviews, 2011).

32. Kennedy, S., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* **20**, 2698-2704 (2005).

33. Winkel, C.A. A cost-effective approach to the management of endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology* **12**, 317-320 (2000).

34. Abbott, J., et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility* **82**, 878-884 (2004).

35. Milingos, S., et al. Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Annals of the New York Academy of Sciences* **997**, 269-273 (2003).

36. Hornstein, M.D., Hemmings, R., Yuzpe, A.A. & Heinrichs, W.L. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertility and sterility* **68**, 860-864 (1997).

37. Vercellini, P., et al. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertility and sterility* **80**, 310-319 (2003).

38. Candiani, G.B., Fedele, L., Vercellini, P., Bianchi, S. & Di Nola, G. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology* **167**, 100-103 (1992).

39. Namnoum, A.B., Hickman, T.N., Goodman, S.B., Gehlbach, D.L. & Rock, J.A. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertility and sterility* **64**, 898-902 (1995).

40. Jacobson, T.Z., Barlow, D.H., Koninckx, P.R., Olive, D. & Farquhar, C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001398 (2002).

41. Beretta, P., et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertility and sterility* **70**, 1176-1180 (1998).

42. Donnez, J., Lousse, J.C., Jadoul, P., Donnez, O. & Squifflet, J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertility and sterility* **94**, 28-32 (2010).

43. Dicker, D., Goldman, J.A., Feldberg, D., Ashkenazi, J. & Levy, T. Transvaginal ultrasonic needle-guided aspiration of endometriotic cysts before ovulation induction for in vitro fertilization. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer* : IVF **8**, 286-289 (1991).