



Definición y Epidemiología

La endometriosis es una causa importante de dolor pélvico e infertilidad que se caracteriza por la presencia de tejido similar endometrio (glándulas y estroma) fuera del útero, principalmente en el peritoneo, los ovarios y el tabique rectovaginal. Raramente puede presentarse en diafragma, pleura y pericardio; se comporta de forma similar a la del tejido endometrial eutópico en cuanto a su dependencia hormonal y sangrado iterativo.

La enfermedad se manifiesta con trastornos en la fertilidad (subfertilidad), dolor premenstrual o intramenstrual (dismenorrea), dispareunia o dolor pelviano crónico, así también como por la formación de quistes ováricos de contenido hemorrágico (endometriomas).

La endometriosis afecta al **6% a 10%** de las mujeres en edad reproductiva, **50% a 60%** de las mujeres y adolescentes con dolor pélvico y hasta el **50%** de las mujeres con infertilidad.

Etiopatogenia

La enfermedad peritoneal, dependiente de los estrógenos, es el producto de una menstruación retrógrada de células y tejido endometrial sensibles a las hormonas esteroides, los cuales se implantan en la superficie peritoneal provocando una respuesta inflamatoria. Esta respuesta se acompaña de angiogénesis, adherencias, fibrosis, infiltración neuronal cicatrizal y distorsión anatómica, provocando dolor e infertilidad. Aunque la mayoría de las mujeres tiene menstruaciones retrógradas, no todas tienen endometriosis.

Las mujeres afectadas pueden tener una disfunción que interfiere con la curación de las lesiones. Dado que los endometriomas ováricos son clonales y las lesiones pueden tener mutaciones genéticas, las mutaciones somáticas causantes de desregulación del crecimiento pueden comportarse como factores etiológicos. Su localización a distancia probablemente esté ocasionada por diseminación linfática o hemática o bien por transformación metaplásica.

El seguimiento de las mujeres con dolor pélvico y el diagnóstico laparoscópico de endometriosis han mostrado que el 17% al 29% de las lesiones se resuelve espontáneamente; el 24% a 60% sigue evolucionando y el 9% al 59% se mantienen estables más allá de los 12 meses. La endometriosis es una causa importante de discapacidad y alteración de la calidad de vida de las mujeres adultas y adolescentes.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	06/11	21/11

Magnitud del Problema

- 10% a 15% de las consultas a ginecólogos y médicos generalistas son debidas a dolor por endometriosis
- 25% a 35% de las indicaciones de laparoscopia son generadas por dolor asociado con endometriosis.
- 10% a 15% de las indicaciones de histerectomía en Estados Unidos se deben a dolor por endometriosis
- En Argentina se estima que afecta a un millón de mujeres en edad reproductiva.
- Una encuesta realizada en Argentina en 2002 arrojó los siguientes resultados:
 - El 81% de las mujeres tiene algún dolor durante la menstruación
 - El 37% presentó dolor invalidante en alguna oportunidad
 - El 79% de las mujeres cree que el dolor menstrual es normal
 - El 33% de las mujeres presenta síntomas neurovegetativos (náuseas, vómitos, hipotensión, etc.) asociados con dismenorrea; el 27% cree que esto es normal
 - Sólo el 36% de las mujeres con dismenorrea consultó con el médico
 - El 65% de los médicos contestó que el dolor era normal y sólo el 10% pensó en endometriosis.

Evaluación

El 10% de las consultas ginecológicas ambulatorias son por dolor pélvico crónico. El 97% de los casos de dolor a la palpación focal en la pelvis está relacionado con enfermedad pélvica, mientras que el 66% corresponde a la endometriosis. La palpación de un tumor pélvico, órganos pélvicos fijos y nódulos rectovaginales despierta la sospecha de endometriosis, pero no confirma el diagnóstico, dada su poca sensibilidad y especificidad.

El dolor pélvico por endometriosis suele ser crónico (6 meses) y se asocia con dismenorrea (50% a 90% de los casos), dispareunia, dolor pélvico profundo y dolor abdominal inferior, con o sin irradiación a la espalda y la zona lumbar. El dolor puede presentarse en forma impredecible y ser intermitente a lo largo del ciclo menstrual o continuo, sordo, pulsátil o agudo, y exacerbarse con la actividad física. Los síntomas vesicales e intestinales (náuseas, distensión y saciedad precoz) son comúnmente cíclicos.

El dolor suele empeorar con el tiempo y variar su carácter; a veces, las mujeres relatan quemazón o hipersensibilidad, lo que puede sugerir la existencia de un componente neuropático. Los síntomas se superponen con los de otras enfermedades ginecológicas (enfermedad inflamatoria pélvica, adherencias pélvicas, tumores quísticos del ovario, leiomioma y adenomiosis) y con enfermedades y factores no ginecológicos (síndrome del colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, cistitis intersticial, dolor miofascial, depresión y antecedentes de abuso sexual), lo que hace su diagnóstico más difícil.

Diagnóstico y Estadificación Clínica

En la actualidad, el método de diagnóstico definitivo y estadificación de la endometriosis, así como de la evaluación de la recurrencia de la enfermedad, consiste en la **visualización durante la cirugía**.

Para estadificar la enfermedad se utiliza el sistema de puntaje de la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM). En 1978 se estableció una estadificación, basada en una puntuación acumulativa de gravedad de la endometriosis, que tenía en cuenta la presencia de adherencias en peritoneo, ovarios y trompas. En 1985 hubo un cambio en la estadificación, en la que se otorgó mayor importancia al volumen total de las lesiones, sobre todo al endometrioma, a la profundidad de las lesiones y a las adherencias firmes ováricas o tubarias; además, se le asignó gran importancia a la obliteración total o parcial del fondo de saco de Douglas.

Luego de realizar un examen metódico de la pelvis, se determina el número, el tamaño y la localización (peritoneo, ovario, trompa) de los implantes endometriales, las placas o endometriomas y/o las adherencias. Según la gravedad de la endometriosis o las adherencias, se asigna el puntaje mayor en forma independiente para el ovario, la trompa, el peritoneo y el fondo de saco de Douglas.

Según la suma de puntos los estadios se dividen en:

- 1. Mínima: 1 a 5 puntos**
- 2. Leve: 6 a 15 puntos**
- 3. Moderada: 16 a 40 puntos**
- 4. Grave: > 40 puntos**

Aunque la estadificación es útil para determinar la carga y el manejo de la enfermedad, el estadio no se correlaciona con la intensidad del dolor ni predice la respuesta a la terapia del dolor o la infertilidad.

Las limitaciones actuales de la estadificación de la ASRM modificada son:

- Categorización por un sistema de puntaje que no representa adecuadamente el peso específico de cada ítem considerado
- Escasa reproducibilidad
- Permite el error potencial del observador
- La estadificación puede variar según el momento en el que se realice la laparoscopia

Diagnóstico

- Clínico
- Examen clínico
- Estudios complementarios

La **ecografía transvaginal** (ETV) tiene una sensibilidad del 75% a 80% y una especificidad del 89% 99% en el diagnóstico de los endometriomas. Sin embargo, no posibilita la valoración de las adherencias y los pequeños implantes, básicos para la estadificación y, por lo tanto, para el tratamiento. La ecografía difícilmente puede por sí sola diagnosticar el estadio I y, en ocasiones, el estadio II. En determinadas ocasiones, de hecho, la sospecha clínica y el diagnóstico ecográfico pueden, no obstante, permitir el inicio de un tratamiento. Igualmente resulta de gran utilidad para el seguimiento de endometriosis previamente diagnosticadas, así como en los pocos casos en los que la laparoscopia resulte formalmente contraindicada.

En relación con el **CA125**, en general se acepta que, en estadios mínimos y leves, los niveles suelen ser normales, mientras que en estadios moderados y graves, los valores superarían las 35 U/mL en un 50% de las pacientes. El CA125 puede ser de utilidad como marcador de seguimiento y recidiva (sobre todo cuando se encuentra elevado al momento del diagnóstico; no así en las ocasiones en que la endometriosis cursa con CA125 inicial y permanentemente normal). Se aconseja realizar la determinación en la fase folicular.

La **resonancia magnética** (RMN) permite evaluar los nódulos endometriósicos del tabique rectovaginal desde los 20 mm de diámetro. Se los visualiza como nódulos isointensos en relación con el miometrio, con puntos hiperintensos en su interior. Estaría indicada frente a alta sospecha de endometriosis del tabique recto vaginal (sensibilidad de 80%, especificidad de 97%).

La **laparoscopia** es el método de elección para el diagnóstico de endometriosis. Está indicada en pacientes que no respondieron al tratamiento médico, ante alta sospecha clínica de endometriosis y ante la presencia de un tumor anexial palpable.

En resumen, el abordaje no quirúrgico, como la ETV y la RNM, brinda escasos resultados para la detección de los implantes peritoneales y ováricos, así como de las adherencias. Sin embargo, ambos métodos permiten detectar bien los **endometriomas ováricos**, con 80% a 90% de sensibilidad y 60% a 98% de especificidad. Debido a su bajo costo, para el diagnóstico de endometrioma se prefiere la ETV. La ecografía Doppler puede ayudar a establecer el diagnóstico, ya que, en ella, se puede ver la disminución del flujo sanguíneo de un endometrioma, la presencia de flujo normal en el tejido ovárico y el aumento del flujo en el tumor de ovario.



Con respecto al **CA125** puede estar elevado, pero no se recomienda utilizarlo para el diagnóstico porque tiene poca sensibilidad y especificidad. Se ha comprobado que el lapso entre el comienzo del dolor y el diagnóstico definitivo (quirúrgico) es de **10.4 años**.

Manejo del Dolor

El tratamiento prolongado, de más de 6 meses de evolución, localizado en el hemiabdomen inferior o pelvis, que produce sufrimiento físico y/o psíquico y que altera la calidad de vida de las pacientes, comprende cursos repetidos de tratamiento médico o quirúrgico o, ambos. En la mayoría de los casos, el dolor reaparece a los 6 a 12 meses después de haber completado el tratamiento.

Tratamiento Médico

En general, el tratamiento médico empírico del dolor se inicia sin recurrir a la confirmación quirúrgica de la enfermedad, tratando al mismo tiempo de disminuir la inflamación, interrumpir o suprimir la producción cíclica del ovario, inhibir la acción y la síntesis de estradiol y reducir o eliminar las menstruaciones.

Los fármacos más usados para aliviar la dismenorrea son los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE), aunque un estudio aleatorizado y controlado no comprobó una reducción significativa del dolor por endometriosis, comparado con el placebo. Tampoco halló superioridad de un AINE sobre otro. Se pueden administrar **anticonceptivos orales combinados**, en forma cíclica o continua; para el dolor asociado con la endometriosis pueden combinarse con AINE, aunque son ineficaces en el 20% a 25% de los casos. Este es un tratamiento de primera línea para las pacientes sin contraindicaciones. El pasaje de la administración cíclica a continua de los anticonceptivos orales en mujeres con dismenorrea intensa logró la mejoría del dolor, el cual se redujo 58% dentro de los 6 meses y 75% a los 2 años.

Otros estudios de diseño ciego y no controlados comprobaron que el **acetato de medroxiprogesterona** es efectivo para el control del dolor combinado con anticonceptivos orales. Por otra parte, se ha demostrado que el sistema de **levonorgestrel intrauterino**, que induce la atrofia endometrial y se asocia con amenorrea, disminuyó el dolor por endometriosis y la dismenorrea, comparado con el seguimiento regular de mujeres no tratadas o que habían recibido un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) después de la cirugía. Estos agonistas inhiben la liberación y síntesis de la gonadotropina hipofisaria, interrumpiendo así el ciclo menstrual y dando lugar a un estado hipoestrogénico, atrofia del endometrio y amenorrea. En una revisión sistemática de 15 ensayos aleatorizados con la participación de 1821 mujeres que recibieron agonistas de GnRH, el puntaje del dolor de la dismenorrea mejoró

de **60% al 100%**; estos resultados son similares a los que obtenidos con **danazol**, antiprogéstágenos y anticonceptivos combinados orales. Dado que la terapia con agonistas de la GnRH tiene considerables efectos secundarios (hipoestrogenismo con peligro de pérdida de la masa ósea de hasta un 13% durante un período de 6 meses, parcialmente reversibles con la discontinuación de la terapia), se recomienda agregar progéstágenos al estrógeno.

La hipótesis del "umbral de estrógenos" sugiere que el mantenimiento de los niveles de estradiol entre 30 y 45 pg/mL permitirá mantener la densidad mineral ósea. De hecho, los puntajes del dolor pélvico, sensibilidad, y dismenorrea mejoraron con los regímenes que combinan al agonista de GnRH con 5 mg/día de acetato de noretindrona, 0.625 mg de un estrógeno equino conjugado, o ambos. Esto no sucedió cuando se combinaron 5 mg de acetato de noretindrona con una dosis más elevada (1.25 mg) de estrógenos equinos conjugados. La densidad mineral ósea se mantuvo en sus niveles básicos en todos los grupos que recibieron terapia combinada. Un metanálisis de 15 estudios aleatorizados y controlados que incluyeron 910 mujeres con endometriosis sintomática reveló que el tratamiento complementario estrógeno-progéstágeno mantiene la densidad en la columna lumbar hasta 12 meses después de la terapia con el agonista de GnRH. Los efectos del complemento con progéstágeno sobre la densidad ósea no han sido parejos en los estudios con adultos y adolescentes.

Dado que las lesiones de la endometriosis expresan aromatasa y sintetizan su propio estradiol, la supresión de la producción de estradiol ovárico no puede controlar por completo el dolor. En estudios con escasa cantidad de pacientes se ha demostrado que los inhibidores de la aromatasa (con dosis inferiores a las utilizadas para el tratamiento del cáncer de mama) son eficaces para reducir el dolor pélvico, con efectos similares a los de otros inhibidores hormonales de la aromatasa. Sin embargo, no han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* para el dolor relacionado con endometriosis. El danazol es útil para el tratamiento temprano de la endometriosis; no obstante, su efecto secundario androgénico limita la utilidad clínica. En estudios pequeños se ha demostrado que los antiprogéstágenos, como la mifepristona, reducen el dolor, pero faltan estudios con mayor cantidad de pacientes que lo avalen.

Mención aparte merece el dienogest. La actividad de esta fármaco, administrado por vía oral en el tratamiento de la endometriosis, se ha evaluado en estudios aleatorizados de dosificación o controlados, así como en ensayos no comparativos a largo plazo. Los criterios principales de valoración de los estudios consistieron en el cambio en el estadio de la endometriosis de acuerdo con la clasificación de la ASRM y las variaciones en el dolor pélvico asociado con la endometriosis (DPAE) o bien los cambios en la eficacia global en un sistema de puntuación de signos y síntomas de la enfermedad. Entre los criterios secundarios, se mencionan los puntajes en las escalas validadas de *Biberoglu* y



Behrman (BYB), *Clinical Global Impression* (CGI) y *Short Form 36*. En función de los resultados de los estudios de validación de dosis, se definió a la dosis de 2 mg diarios como la indicación adecuada para la terapia de la endometriosis tanto en Europa como en Japón, ya sea en una única toma diaria o en 2 dosis al día, en ese orden.

Asimismo, la mayor eficacia del dienogest en comparación con el placebo se demostró en un estudio controlado y aleatorizado de 12 semanas de duración, en el que participaron 198 mujeres con diagnóstico de endometriosis por laparoscopia. En ese ensayo, se comprobó una reducción significativa del DPAE, reconocido por medio de una escala visual analógica y de la reducción en el requerimiento de analgésicos. Además, la proporción de pacientes con mejoría acentuada en la escala CGI fue mayor en la cohorte de tratamiento.

Igualmente, se verificó la no inferioridad de la terapia por vía oral con dienogest durante 24 semanas en comparación con la aplicación intramuscular mensual de leuprorelina, así como la similitud en relación con los efectos del tratamiento con otros agonistas de GnRH, como buserelina y triptorelina. Se destaca, también, que la terapia de la endometriosis con dienogest parece asociarse con la disminución del costo total del tratamiento en comparación con el uso de estos productos.

Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico para aliviar el dolor de la endometriosis puede utilizarse como primera opción o implementarse luego que el tratamiento médico ha fallado. Los procedimientos quirúrgicos incluyen la escisión, la fulguración o la ablación con láser de los implantes en el peritoneo, la escisión o el drenaje o la ablación de los endometriomas, la resección de los nódulos rectovaginales, la lisis de las adherencias y la interrupción de las vías nerviosas. En ensayos controlados y aleatorizados se ha demostrado que, a los 6 meses, la ablación laparoscópica de la endometriosis es 65% efectiva en la reducción del dolor, comparada con una tasa de 22% de reducción del dolor luego de la laparoscopia diagnóstica sola.

Un ensayo pequeño que comparó los efectos de la ablación laparoscópica con el de los agonistas de GnRH mostró una reducción del dolor similar con ambos tratamientos. La recurrencia del dolor es común entre los 6 y los 12 meses posteriores al tratamiento (30% a 60% de las pacientes). En un análisis combinado de los datos de 2 ensayos aleatorizados que incluyeron 164 mujeres sometidas a escisión laparoscópica (en comparación con el drenaje o la ablación de los endometriomas mayores de 3 cm de diámetro), se demostró que la escisión dio lugar a una menor frecuencia de la recurrencia, la dismenorrea, la dispareunia y el dolor, como así redujo la tasa de cirugías posteriores.

Una estrategia alternativa para controlar el dolor es la **interrupción de las vías nerviosas**. Se ha demostrado la ineficacia de la ablación de un segmento del ligamento sacrouterino; en estudios aleatorizados y controlados se han informado la superioridad de la ablación laparoscópica del tejido endometrial combinada con la neurectomía presacra (eliminación de los nervios situados dentro de los límites del triángulo interilíaco) sobre la ablación laparoscópica sola para disminuir el dolor intenso de la línea media.

En series de casos se ha demostrado que la histerectomía con salpingooforectomía bilateral alivió el dolor en el 80% y el 90% de las mujeres con síntomas debilitantes que habían sido refractarias a las intervenciones quirúrgicas, médicas u otras. Se informó que el dolor reapareció en el 10% de las mujeres dentro de 1 a 2 años de la cirugía. El reemplazo hormonal postoperatorio debe incluir tanto estrógeno como progestágeno, ya que el estrógeno solo puede estimular el crecimiento de la enfermedad a nivel microscópico.

Tratamiento por Estadios

Estadios I-II

Una vez diagnosticada la enfermedad, se debe realizar el tratamiento quirúrgico según corresponda por las lesiones halladas. No existe evidencia bibliográfica en la actualidad que avale la utilidad del tratamiento médico de supresión ovárica en estos estadios. Si bien no hay información científica que justifique la realización de tratamiento médico en las lesiones morfológica y biológicamente activas, se cree que esta podría ser una alternativa. El tratamiento laparoscópico recomendado en este estadio de la enfermedad consiste en:

- Biopsia y ablación de las lesiones endometriósicas ectópicas
- Electrocoagulación con bipolar o láser, de todas las lesiones endometriósicas, no recomendando la utilización de energía monopolar dada la profundidad de la necrosis de tejidos provocada por su utilización,
- Adhesiolisis con tijera o coagulación bipolar.

Estadios III-IV

La cirugía debe realizarse en todos los casos con la finalidad de tratar las lesiones existentes y restaurar la anatomía alterada. El tratamiento médico de supresión ovárica posterior tampoco está avalado por la evidencia actual como sistemática, pero está indicado en los casos en que la resección quirúrgica fue incompleta o en aquellas pacientes con dolor sin deseo inmediato de búsqueda de embarazo (Evidencia A). Se recomienda la realización de procedimientos quirúrgicos similares a los del estadio I y II.

Endometrioma

El tratamiento quirúrgico es de elección en todos ellos casos cuando son mayores de 2 cm. Se sugiere:

- La quistectomía con resección de la cápsula
- Si se efectúa resección incompleta, realizar coagulación bipolar de la cara interna de la cápsula
- Intentar siempre tratamiento conservador del ovario
- Sólo se recomienda el cierre del ovario con puntos cuando, debido a la extensión de la cirugía, se pierde la estructura de este órgano.

Con respecto al tratamiento médico de supresión ovárica no existe bibliografía que avale su utilización ni en el prequirúrgico ni en el postoperatorio. Podría ser necesaria cuando la resección de la cápsula por diferentes técnicas es incompleta. Cuando el endometrioma se asocia con lesiones peritoneales biológicamente activas, caben las mismas consideraciones con respecto a su utilización que lo señalado en las lesiones de los estadios I-II o III-IV.

Inducción Ovulatoria

En los estadios I-II se podría realizar inducción ovulatoria, luego de 3 a 6 meses de esperar la obtención espontánea de embarazo, según la edad de la paciente, factores asociados, etc.

En los estadios III-IV en pacientes jóvenes (menores de 35 años), se podrían considerar 3 meses de espera antes de la realización del tratamiento ya visto, y luego de 3 a 6 meses de tratamiento, pasar a fertilización *in vitro*.

Second Look

Puede considerarse en casos de estadios avanzados, frente a una primera cirugía insuficiente por dificultades técnicas, posterior a la utilización de supresión ovárica por tres meses, o bien, para la liberación de un intenso proceso adherencial presente en la primera cirugía, luego de no haber obtenido embarazo en un periodo considerable.

Endometriosis del Tabique Recto-Vaginal

El tratamiento de elección es la extirpación de la mayor cantidad posible de tejido adenomiótico. Es discutible la extensión de la resección.

Tratamiento Coadyuvante

Médico

En las mujeres con enfermedad avanzada (estadios III o IV), dismenorrea moderada a grave y dolor pélvico no cíclico, el tratamiento médico postoperatorio puede mejorar el manejo del dolor, con control de la enfermedad recurrente o microscópica residual. En un metanálisis de 6 estudios clínicos aleatorizados que compararon 3 a 6 meses de terapia postoperatoria con un agonista de GnRH, danazol, anticonceptivos orales combinados o ningún tratamiento postoperatorio o placebo, se demostró reducción significativa de los puntajes de dolor en las pacientes del grupo tratado, aunque los beneficios son incompatibles con un seguimiento más prolongado (18 meses) después de la interrupción del medicamento. El intervalo promedio entre la cirugía y la recurrencia de los síntomas que necesitaron un tratamiento alternativo fue significativamente mayor para las pacientes tratadas con agonistas de la GnRH (24 meses) que para las pacientes que recibieron placebo (12 meses).

El tratamiento con gonadotropina e inseminación intrauterina, como así la fertilización *in vitro*, son estrategias eficaces para mujeres con infertilidad y endometriosis. En un gran estudio aleatorizado que comparó 4 estrategias terapéuticas en 932 parejas con endometriosis en estadios I o II o infertilidad inexplicada, las tasas acumuladas de embarazo durante 4 ciclos terapéuticos fueron las siguientes: inseminación intracervical (10%), inseminación intrauterina (18%), gonadotropina e inseminación intracervical (19%) y, gonadotropina e inseminación intrauterina (33%). En un metanálisis de 14 ensayos controlados y aleatorizados, se demostró que las mujeres con endometriosis tenían menos probabilidades de concebir por fertilización *in vitro* que las mujeres con un factor tubario de infertilidad (riesgo relativo: 0.81). En una revisión sistemática de 3 ensayos aleatorizados que incluyeron 165 mujeres con endometriosis avanzada e infertilidad, el tratamiento con agonistas de GnRH durante los 3 a 6 meses previos a la fertilización *in vitro*, aumentó significativamente la tasa de nacidos vivos, en comparación con ningún tratamiento o antes de ese procedimiento (riesgo relativo: 9.19).

La ablación de las lesiones del endometrio mediante lisis de las adherencias es un tratamiento recomendado para la infertilidad relacionada con los estadios I o II de la endometriosis. A los 3 años de un estudio controlado de 341 mujeres con infertilidad sometidas a laparoscopia diagnóstica, las pacientes asignadas al azar a ablación de las lesiones en estadios I o II tuvieron una tasa de embarazos acumulativa significativamente mayor (31% contra 17%). En un pequeño estudio no se halló una tasa significativamente mayor de embarazo con la ablación laparoscópica, pero en un metanálisis que combinó los estudios se demostró una diferencia importante entre las tasas de embarazo y nacidos

vivos entre los grupos. En un estudio de observación de 216 mujeres con infertilidad y endometriosis grave, la tasa acumulativa de embarazos a los 2 años fue 63% en las sometidas a laparotomía para el tratamiento de las lesiones y adherencias, comparadas con el 45% de las sometidas a laparoscopia sola. En dos estudios aleatorizados se verificó que la escisión de los endometriomas mayores de 3 cm de diámetro, comparada con el drenaje y la ablación, dio como resultado tasas de embarazos superiores, aunque la cirugía del ovario puede disminuir las reservas ováricas en las mujeres con enfermedad avanzada.

Áreas de Incertidumbre

Faltan estudios aleatorizados para conocer el manejo óptimo de la endometriosis (médico contra quirúrgico) con respecto al alivio y recurrencia del dolor y la fertilidad futura. Los estudios de las intervenciones para el dolor pélvico crónico suelen mostrar tasas elevadas de efecto placebo (cerca de 40% a 45% de la mejoría de los síntomas). Recientemente se ha propuesto un sistema de puntaje específico para el DPAE crónico que espera ser validado.

Todavía no se cuenta con una prueba diagnóstica no invasiva de alta sensibilidad y especificidad, aunque está en estudio el abordaje transcriptómico y proteómico. Faltan datos de estudios aleatorizados para evaluar los efectos de las diferentes intervenciones quirúrgicas y de la laparoscopia robótica para el dolor y la fertilidad, así como su comparación con cada uno de los tratamientos médicos y la evaluación de los efectos de las diferentes terapias adyuvantes sobre el dolor y la densidad ósea. No se sabe aún si dejar a la endometriosis sin tratamiento acelera la declinación de la fertilidad relacionada con la edad. Aunque la patogénesis de la endometriosis y la del dolor y la infertilidad asociados se conoce sólo parcialmente, resta elaborar tratamientos destinados a corregir la resistencia a la progesterona (moduladores del receptor selectivo de progesterona) y la disfunción del sistema inmune, como así los dirigidos a la angiogénesis, la inflamación, el neurotropismo y la transmisión del dolor (incluido el componente neuropático).

También faltan investigaciones sobre los antagonistas orales de GnRH y otras moléculas pequeñas similares, que suprimen la circulación de estradiol hasta alcanzar los niveles establecidos por la hipótesis del umbral de estrógenos (30 a 45 pg/mL). En un estudio aleatorizado con control falso sobre terapias complementarias o alternativas en 18 adolescentes y mujeres jóvenes, se mostró la eficacia de la acupuntura para aliviar el dolor relacionado con la endometriosis. En cambio, los estudios de observación indican que la reducción del dolor relacionado con la endometriosis luego de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, el bloqueo del nervio hipogástrico y la fisioterapia o la medicina complementaria todavía requiere confirmación.



Bibliografía

1. Giudice LC, Swiersz LM, Burney RO. Endometriosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. Endocrinology. 6th ed. New York: Elsevier, 2010:2356-70.
2. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. J Reprod Med 1980;24:251-256.
3. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24:235-258.
4. Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med 2009;360:268-279.
5. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. Science 2005;308:1587-1589.
6. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. Hum Reprod 2006;21:3001-3007.
7. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. Am J Obstet Gynecol 1986;154:39-43.
8. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. Fertil Steril 2004;82:1501-1508.
9. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. Am J Epidemiol 2004;160:784-796.
10. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 2009;30:293-342.
11. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. Hum Reprod Update 2008;14:447-457.
12. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. Hum Reprod 2010 March 23 (Epub ahead of print).
13. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. Fertil Steril 1997;68:1070-1074.
14. D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. Hum Reprod 2006;21:2743-2748.
15. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. Hum Reprod Update 2007;13:395-404.
16. ACOG Practice Bulletin no. 51: chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 2004;103:589-605.
17. Ripps BA, Martin DC. Focal pelvic tenderness, pelvic pain and dysmenorrhea in endometriosis. J Reprod Med 1991;36:470-472.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006;86:Suppl:S156-S160.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 2008;90:Suppl:S260-S269.

20. Evans S, Moalem-Taylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. *Pain* 2007;132:Suppl 1:S22-S25.
21. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-821.
22. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Kinkel K. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:285-303.
23. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-1108.
24. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878-880.
25. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704.
26. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004753- CD004753.
27. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-1588.
28. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-563.
29. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
30. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005072-CD005072.
31. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000346-CD000346.
32. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005997-CD005997.
33. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:740-745.
34. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
35. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001297-CD001297.
36. Divasta AD, Laufer MR, Gordon CM. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:293-297.



37. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008;115:818-822.
38. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001300-CD001300.
39. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992-CD004992.
40. Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD001896-CD001896.
41. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003678-CD003678.
42. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000155-CD000155.
43. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-183.
44. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-1155.
45. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004635-CD004635.
46. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD001398-CD001398.
47. Al-Inany HG. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. *Hum Reprod* 2000;15:2447-2448.
48. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials: report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2010;93:62-67.
49. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:545-551.
50. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:247-257.
51. ACOG committee opinion: number 310, April 2005: endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;105:921-927 Cita: Linda C. Giudice. Endometriosis. *N Eng J Med* 362:2389-2398. 24 Junio 2010