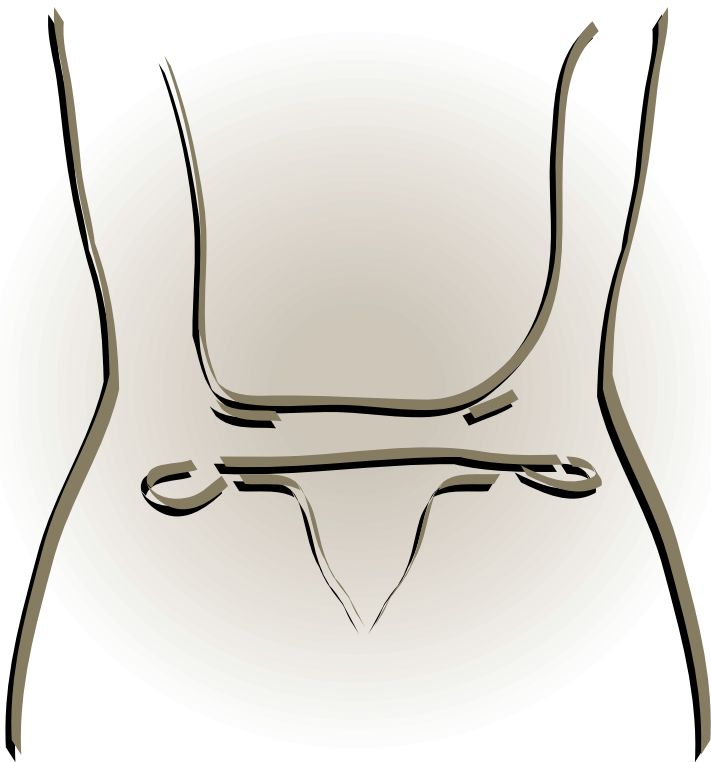


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



ENDOMETRIOSIS

Dr. Germán Ochoa Mejía
Dra. María Natalia Posada Villa
Dr. Juan Gonzalo Ochoa Sierra
Dr. Luis Fernando Tobón
Dr. Jorge Enrique Aristizabal Duque

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Germán Ochoa Mejía
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia U. de A.
Coordinador de Ginecoobstetricia
Instituto de Ciencias de la Salud, CES, Medellín
Magister en Salud Pública Materno Infantil, U. de A. y U. de California
Profesor Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud.
Profesor Facultad de Salud Pública, U. de A.
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dra. María Natalia Posada Villa
Médica especialista en Ginecología y Obstetricia
Instituto de Ciencias de la Salud.
Técnica en Reproducción Asistida
Greater Baltimore Medical Center, Maryland, Estados Unidos
Laparoscopia Operatoria, Universidad de Stanford, Estados Unidos
Instituto de Ciencias de la Salud
Instituto Antioqueño de Reproducción Humana - INSER, Medellín

Dr. Juan Gonzalo Ochoa Sierra
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Instituto de Ciencias de la Salud.
Coordinador Técnico Científico Profamilia, Medellín.
Laparoscopia Operatoria, Profamilia y Hospital General de Medellín
Fellowship Clinical Reproductive Medicine and Laparoscopic Surgery
West Side Hospital
Centennial Medical Training Center, CMC,
Nashville, Tennessee, Estados Unidos

Dr. Luis Fernando Tobón
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, CES.
Profesor Instituto de Ciencias de la Salud.
Grupo de Ginecología Hospital General de Medellín
ISS- Medellín

Dr. Jorge Enrique Aristizabal Duque
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia U. de A.
Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad de Antioquia. Grupo de
Endocrinología.
Ginecólogo-ISS
Magister en Medicina de la Reproducción
Universidad de Montpellier, Francia
Miembro de la Sociedad Latina de Biología y Medicina de la Reproducción (SOLAMER)

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. José María Maya Mejía
Decano Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Decano Coordinador

Dr. Juan Pablo Poblete Klein
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile.
Fellowship Clinical Reproductive Medicine and Laparoscopic Surgery
West-Side Hospital, Centennial Medical Training Center
Nashville, Tennessee, Estados Unidos
Médico Integrante Equipo Endoscópico
Hospital Regional Rancagua, Chile
Asesor Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	14
PRIMERA PARTE	15
CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD	15
1. CONCEPTOS GENERALES	15
2. EPIDEMIOLOGIA	15
3. GENETICA	16
4. ETIOLOGIA	17
5. FISIOPATOLOGIA	19
5.1. Aspectos hormonales	19
5.2. Aspectos inmunológicos	19
6. MANIFESTACIONES CLINICAS	23
7. ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD	24
8. ENDOMETRIOSIS Y MENOPAUSIA	25
SEGUNDA PARTE	26
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	26
1. CLASIFICACION REVISADA PARA LA ENDOMETRIOSIS: 1996 SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA.	26
2. DIAGNOSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS PELVICA	28
2.1. Laparoscopia	29
2.2. Ecografia	29
2.3. Resonancia magnética	30
2.4. Biopsia	30
2.5. Laparotomía	30
3. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS	31
3.1. Objetivos del tratamiento	31
3.2. Recomendaciones de tratamiento	31
3.2.1. Endometriosis asociada a infertilidad, con o sin dolor pélvico	31
3.2.2. Endometriosis con dolor pélvico, sin infertilidad, en pacientes que desean preservar su potencial de reproducción.	34
3.2.3. Endometriosis asociada a dolor pélvico con fertilidad satisfecha (Tratamiento definitivo).	35

3.2.3.1. Recomendaciones para cirugía definitiva 35

3.3. Tratamiento médico de la endometriosis 36

3.3.1. Recomendaciones para el tratamiento médico de la
 endometriosis 37

3.3.2. Recomendaciones para el uso de progestágenos 38

3.3.3. Recomendaciones para el uso de anticonceptivos orales 38

3.3.4. Recomendaciones para el uso de danazol 39

3.3.5. Recomendaciones para el uso de análogos de la hormona
 liberadora de gonadotropinas (a-GnRH) 41

3.3.6. Recomendaciones para el uso de terapia de soporte o
 "ADD-BACK" 43

ANEXO 1 45

ANEXO 2 47

BIBLIOGRAFIA 48

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION
DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS
ASCOFAME

1. CONCEPTOS GENERALES

La endometriosis es la implantación y funcionamiento de focos ectópicos de tejido endometrial, que son causa de discapacidad funcional e infertilidad en mujeres en edad reproductiva. Aun cuando en algunos hombres con cáncer de próstata, sometidos a terapias prolongadas con altas dosis de estrógenos ha sido reportada la presencia de este tipo de lesiones en el tejido prostático, la endometriosis es una enfermedad característica de la mujer con ovarios funcionantes, ya que es de infrecuente aparición antes de la menarquia o después de la menopausia.

Para que se presente la endometriosis, los implantes de tejido endometrial deben contener glándulas y estroma con capacidad de crecer, infiltrar o diseminarse a los tejidos adyacentes y desencadenar en ellos inflamación, fibrosis y formación de adherencias.

Los primeros trabajos describiendo el emplazamiento aberrante del tejido endometrial datan de 1899, en que el Doctor Rusell reporta el hallazgo de endometrio a nivel ovárico. Sin embargo, sólo hasta los trabajos del doctor Sampson, la endometriosis fue considerada como una entidad clínica específica, ya que este investigador definió las características morfológicas y clínicas de la misma.

Desde entonces, son muchos los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su génesis, así como en el diseño de nuevas estrategias tanto farmacológicas como quirúrgicas para su tratamiento y en la prevención de la aparición de complicaciones a corto y largo plazo.

2. EPIDEMIOLOGIA

La endometriosis es una de la enfermedades ginecológicas más frecuentes, que afecta 10% a 15% de la mujeres en edad reproductiva (15 - 44 años) y es además responsable por un porción significativa de la consulta general de ginecología, como de la consulta especializada de infertilidad, así como de las cirugías que son realizadas cada año en Estados Unidos.

En Colombia, de acuerdo con los datos presentados en el XX Congreso Nacional de obstetricia y Ginecología, realizado en la ciudad de Medellín, en 1996, el número de casos diagnosticados cada año ha venido en aumento desde hace una década. Un trabajo multicéntrico descriptivo, realizado en 19 centros de cirugía endoscópica reveló que de 1.884 casos de endometriosis, 14 se presentaron en niñas menores de 10 años, así como otros 144 casos en el grupo de edad de 10 a 20 años. De otra parte, en esta misma investigación, de 1.398 laparoscopias efectuadas, 1.616 demostraron la presencia de endometriosis (49.7%). Los principales motivos de consulta de las mujeres afectadas, fueron, en orden de importancia fueron, infertilidad (50%-55%), DPC(11%-20%) y (dispareunia (23%).

Durante las décadas precedentes, el diagnóstico de la enfermedad había sido hecho por laparotomía, por lo general entre la segunda década de la vida y mediados de la tercera. Hoy día gracias a la introducción y permanente mejora de las técnicas de laparoscopia y de otras técnicas de diagnóstico utilizadas para la evaluación de los cuadros dolorosos pélvicos en la mujer, el diagnóstico es ahora cada vez en fases más tempranas de la enfermedad.

Este hecho adquiere particular relevancia si se tiene en cuenta que 47% de las mujeres con endometriosis tienen síntomas antes de cumplir los 20 años, y que el progreso lento pero inexorable de la enfermedad trae consigo secuelas serias tanto para la fertilidad como la vida sexual y emocional de la mujer.

Parece existir evidencia que sugiere que las mujeres caucásicas tienen un riesgo dos veces mayor que las negras de sufrir la enfermedad, por cuanto algunos estudios han encontrado que la incidencia y prevalencia para la enfermedad entre negras es solo la mitad que entre blancas. No obstante, la idea de que las mujeres de color raramente sufren endometriosis, es desde todo punto de vista incorrecta.

Otros valoraciones epidemiológicas han encontrado que entre mujeres de origen o ascendencia asiática, el riesgo de padecer la enfermedad es aún mayor que el de las caucásicas, y en otros, la incidencia y prevalencia de la entidad es mayor en grupos económicamente favorecidos, tales como mujeres con nivel socioeconómico alto y en particular en aquellas que postergan su maternidad, así como en mujeres con mayor número de días menstruales totales. Es significativo que la incidencia de la enfermedad es menor entre aquellas mujeres fumadoras (20 o más cigarrillos por día) o que hacen ejercicio con regularidad y como disciplina adquirida desde antes de los 17 años.

Muchos estudios han mostrado como mujeres con inicio temprano de la menstruación tiene mayor incidencia de endometriosis que aquellas con menarquia tardía. Así mismo, son factores de riesgo para padecer la enfermedad la presencia de ciclos regulares, el acortamiento del intervalo entre un ciclo y el siguiente (entre 25-27 días), o el sangrado menstrual que prolonga más allá de 1 semana, o bien, el sangrado abundante.

El antecedente de dismenorrea severa esta asociado con un riesgo hasta cuatro veces mayor de sufrir la enfermedad

Se calcula que más de 5 millones de norteamericanas sufren de endometriosis, con tasa de incidencia anual de 6% a 7%. Del mismo modo, entre 2% a 5% de aquellas mujeres intervenidas para ligadura de trompas presentan algún grado de endometriosis. De igual manera, entre 25% a 50% de las mujeres con infertilidad padecen la enfermedad.

3. GENETICA

Varios estudios han aportado evidencia en cuanto a que el riesgo para sufrir endometriosis es hasta 8 veces mayor en mujeres con madres o hermanas afectadas que en los grupos control. La tendencia familiar de la enfermedad está claramente establecida. No obstante, el patrón con el cual se transmite no ha sido aún dilucidado.

Por otra parte, en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad, por lo regular esta tiende a aparecer de manera precoz y a tener un curso más agresivo. De todos los datos reclutados en los diversos ensayos clínicos se infiere que algún tipo de deficiencia inmunológica transmitida de manera genética es el origen de este trastorno.

4. ETIOLOGIA

Las causas de la endometriosis no han sido del todo esclarecidas, sin embargo, existen varias teorías que intentan de alguna manera explicar el fenómeno, aun cuando ninguna de ellas lo logra del todo. Entre ellas, son cuatro las que tienen mayor aceptación.

La primera propuesta por el propio doctor Sampson en 1921, se basa en la regurgitación de sangre menstrual hacia la cavidad peritoneal durante la menstruación, fenómeno que puede dar origen a implantación de células endometriales a diferentes niveles del peritoneo pélvico y abdominal.

Las células endometriales y los fragmentos de tejido descamados durante la menstruación pueden ser transportados de manera retrograda hacia las tubas y la cavidad peritoneal donde pueden implantarse y proliferar. No obstante, muchos investigadores han demostrado la presencia de células endometriósicas durante el periodo menstrual en la cavidad peritoneal, tanto en pacientes con la enfermedad, como entre mujeres sanas.

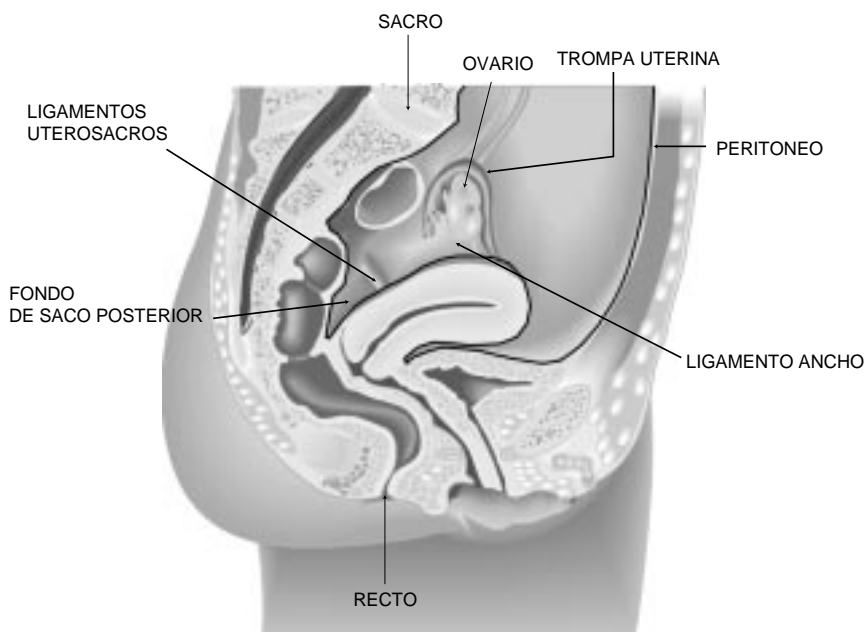


Figura 1: Organos y estructuras comprometidos con mayor frecuencia en las pacientes con endometriosis. Gracias a su gran movilidad, las trompas uterinas suelen ser afectadas sólo en casos avanzados y por extensión del proceso, más que por implantación directa.

Los sitios comprometidos con mayor frecuencia son los ovarios (44%), los ligamentos úterosacros (28%), el fondo de saco posterior y la hoja posterior del ligamento ancho (8%-10%), el peritoneo y las asas intestinales, a partir de donde puede extenderse a tejidos mas profundos. Las trompas uterinas son por lo general las ultimas en ser afectadas y ello ocurre, casi siempre, por extensión de la enfermedad. Este fenómeno se debe a que la movilidad natural de las tubas dificulta la implantación del endometrio ectópico (**figura 1**).

Según la teoría de la metaplasia celómica, el endometrio aberrante aparece como consecuencia de transformaciones patológicas en el epitelio germinativo y del peritoneo pélvico inducidos por estímulos inflamatorios o endocrinos. Esta teoría está basada en el hecho que la casi totalidad del epitelio genital, representa solo distintos grados de diferenciación del epitelio celómico, razón por la cual su poder de diferenciación ante estímulos externos es enorme.

Empero, estas dos teorías no logran explicar la aparición de tejido endometrial a nivel umbilical, pleural, pulmonar o en emplazamientos aun mas extraños como la mucosa nasal. El hallazgo de tejido endometrial en los ganglios linfáticos de pacientes afectadas por la enfermedad, ha permitido plantear la posibilidad de que la difusión linfática, amén de hematogena de células endometriósicas puede representar otra vía por medio de la cual se produce la diseminación e implantación en focos a distancia.

Varios estudios llevados a cabo en la ultima década, sugieren una asociación entre la presencia de endometriosis con alteraciones del sistema inmunológico tanto a nivel celular como humoral. No obstante, no ha sido posible determinar si estas alteraciones son causa del proceso de implantación y crecimiento ectópico del tejido endometrial, o apenas una consecuencia del mismo. Igualmente, el aumento de la incidencia de la enfermedad en los años subsiguientes a la exposición a fenómenos que alteren la respuesta inmunológica, tales como radiaciones ionizantes o inmunotoxinas, son otra prueba de la importancia del sistema inmune en la prevención del desarrollo de la enfermedad.

Existe evidencia reciente de que el sistema de defensa es capaz de reconocer y eliminar determinantes antigénicos o células ectópicas, así como evitar el desarrollo incontrolado de tejidos autólogos sanos o enfermos en localizaciones inusuales. Estos hallazgos están cambiando el concepto según el cual, el reconocimiento y respuesta a los propios antígenos desemboca siempre en enfermedades autoinmunes.

Ha sido establecido que solo en aquellas mujeres con función alterada de la inmunidad celular como consecuencia de factores genéticos o medioambientales, puede llevarse a cabo la implantación ectópica del tejido endometrial. Con base en lo anterior puede concluirse que posibles alteraciones en la regulación del sistema inmunológico, facilitarían el implante del tejido endometrial ectópico, que a la postre se traduciría en desarrollo de lesiones.

5. FISIOPATOLOGIA

5.1. Aspectos hormonales

El endometrio ectópico por lo general responde de manera cíclica a los cambios hormonales que fluctúan durante el ciclo menstrual, razón por la cual los síntomas se exacerban, bien al momento de la ovulación o durante la menstruación, y los focos ectópicos (al igual que sucede con el endometrio) sufren atrofia luego de la menopausia o a raíz de la supresión de la función ovárica con el tratamiento.

Investigadores norteamericanos y europeos han encontrado que la respuesta no es igual en todos los casos, dado que los receptores para estrógenos en la membrana nuclear de las células de tejido endometrial ectópico han sido aislados sólo en una minoría de ellas, razón por la cual la respuesta a la terapia farmacológica no es uniforme en todas las pacientes.

Así mismo, otra posible discrepancia entre el endometrio normal y el ectópico con la falla de la terapia es la ausencia de enzimas que permitan el metabolismo y la acción de estrógenos y progestágenos a nivel de la membrana y núcleo. Aunque cierto tejido endometriósico puede carecer de receptores de estrógenos y funciona autónomamente (hecho que explica la falta de respuesta al tratamiento en algunos casos), la mayoría de los implantes parecen depender de los esteroides ováricos (estrógenos) para su crecimiento y mantenimiento

Como es bien sabido los ovarios son los órganos más frecuentemente afectados. Si se tiene la teoría de la regurgitación de sangre de la menstruación como elemento predisponente al desarrollo de la enfermedad, los ovarios sería los sitios más proclives, por ende, a la implantación de estas siembras ectópicas de tejido endometrial, dada su localización a la salida de la tuba uterina y a que son los órganos que poseen los niveles de estrógenos más altos en todo el organismo, ofreciendo un ambiente ideal para la implantación y crecimiento del tejido endometriósico.

5.2. Aspectos inmunológicos

En la última década, han adquirido particular interés los aspectos inmunológicos de la enfermedad, dado que tanto en mujeres sanas como en las que padecen la enfermedad han sido aisladas células endometriales viables durante la menstruación. De ello se desprende que algún tipo de alteración del sistema inmunológico facilitaría el desarrollo de la enfermedad, en aquellas mujeres propensas.

El sistema inmunológico lleva a cabo una compleja serie de acciones, que permiten al organismo defenderse de la agresión de sustancias o microorganismos extraños. Dentro de condiciones normales, los monocitos o macrófagos circulantes se encargan del reconocimiento y procesamiento de determinantes antigénicos, que serán luego presentados al grupo de linfocitos T ayudadores/inductores (CD4), los cuales mediante la producción de las interleucinas I y II inducen expansión clonal de estas líneas celulares incluyendo las células asesinas naturales.

De modo paralelo, los linfocitos B bajo el estímulo antigénico y de las interleucina I-II-IV y V a través de un proceso de expansión clonal, se

encargan de la producción de anticuerpos específicos, los cuales, participan en la eliminación de antígenos así como en la activación del complemento. En fases iniciales de la enfermedad el sistema inmunológico monta una respuesta con base en el reconocimiento antigénico del tejido ectópico, el cual genera respuesta de monocitos, macrófagos y células asesinas naturales, detectadas a nivel del líquido peritoneal con altos niveles de IL-1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón, C3 y C4.

En varios estudios adelantados por investigadores suecos y norteamericanos, se ha podido evidenciar la disminución en el reconocimiento y en la intensidad de la respuesta inmune contra los antígenos endometriales autólogos, en pacientes con endometriosis.

Mediante el cultivo de células inmunes y células endometriales, de pacientes sanas y con endometriosis, pudieron observarse diferencias significativas entre unas y otras, relacionadas con la actividad de los macrófagos peritoneales y los monocitos circulantes en sangre periférica. Por lo general, los macrófagos localizados en el peritoneo, y los monocitos circulantes, suprimen la proliferación del tejido endometrial *in vivo* e *in vitro*. No obstante, los monocitos de las pacientes con endometriosis, estimulan el crecimiento del endometrio *in vivo*, a diferencia de lo que se observa en controles sanos (**figura 2**).

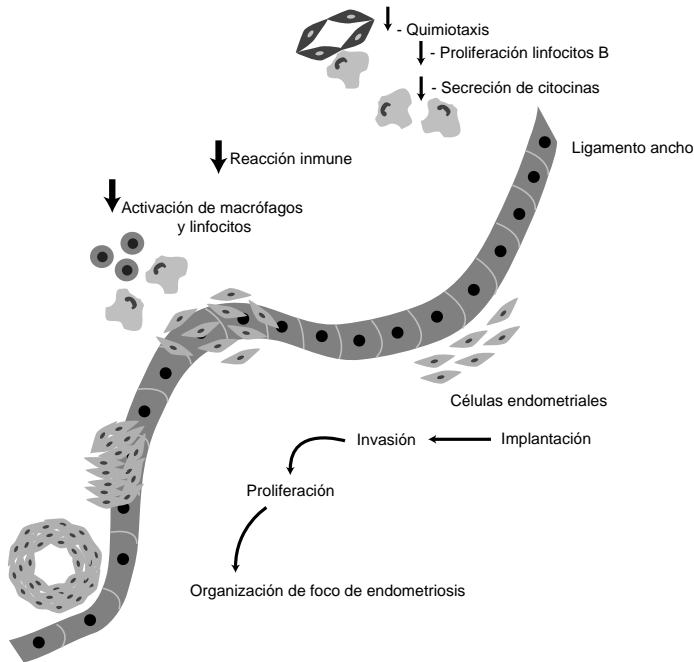


Figura 2: Secuencia de eventos que conduce a la aparición de un foco de endometriosis. Las células endometriales descamadas y con capacidad de infiltración tisular, se fijan sobre el peritoneo y puesto que la respuesta inmune está disminuida, proliferan con facilidad y se organizan, formando las lesiones características.

Estudios sobre la función del sistema monocito/macrófago que desempeña un papel primordial en el mantenimiento de la inmunidad humoral y mediada por células, evidencian su papel modulador sobre la acción de las células asesinas naturales. Se observa una disminución de la función de las células naturales asesinas cuando éstas se colocan en un medio que contenga fluido peritoneal de pacientes con endometriosis.

Desde la pasada década, varios grupos de investigadores han reportado alteraciones de tipo funcional a nivel de la inmunidad humoral y celular, con aumento en el número de linfocitos T ayudadores respecto de los supresores, tanto a nivel periférico como de la cavidad peritoneal, que se traduce en aumento de los autoanticuerpos y otras alteraciones de la inmunidad humoral.

La proporción de linfocitos ayudadores puede verse aumentada en sangre periférica y en la cavidad peritoneal. Este cambio puede generar alteraciones de la inmunidad celular y una exagerada síntesis de anticuerpos. Así mismo, se ha documentado reducción de la proliferación clonal de células B timodependientes en respuesta a antígenos endometriales heterólogos.

Investigadores norteamericanos han mostrado disminución de la respuesta linfocitaria y actividad citotóxica en respuesta a la inoculación de antígenos endometriales autólogos, como consecuencia probablemente de una disminución en la capacidad de reconocimiento antigénico en estas líneas celulares. Algunos estudios informan de resistencia celular a la destrucción mediada por células citotóxicas en pacientes con endometriosis, de lo que puede deducirse, que la alteración no es solo a nivel del sistema inmunológico, sino también a nivel de las células del tejido endometrial.

Desde el punto de vista histológico las lesiones de la endometriosis pueden presentarse de múltiples formas, aunque se han descrito algunos patrones básicos. En general la implantación del tejido endometrial ectópico comienza por el desarrollo de quistes microscópicos (endometriosis microscópica) que según su localización pueden ser intramesoteliales o submesoteliales.

A medida que el proceso de proliferación continúa, debido a la acción de las hormonas liberadas con cada ciclo menstrual, aumenta la vascularización del tejido aberrante, la actividad de las glándulas endometriales y la descamación del mismo, lo que incrementa el tamaño del quiste.

De esta manera se originan las denominadas lesiones tempranas, que pueden corresponder a estructuras papulares o vesiculares con una apariencia rojiza característica al examen laparoscópico. Las pápulas y vesículas siguen creciendo y cada vez se acumula más material hemorrágico en el interior del quiste y las paredes del mismo se adelgazan en forma progresiva; además, el estudio histológico evidencia la presencia de un proceso de fibrosis y reacción inflamatoria.

A medida que pasa el tiempo los focos endometriósicos cambian de color, tornándose violáceos (lesiones negro-azuladas), constituyendo la endometriosis avanzada. A medida que aumenta la fibrosis, disminuye la respuesta del tejido ectópico a los estímulos hormonales, pero no desaparece por completo; los cambios inflamatorios y fibróticos se hacen

mas prominentes y terminan por conducir al desarrollo de áreas blanquecinas, constituidas por tejido fibroso en su mayor parte, carentes de estroma y con un mínimo contenido de glándulas endometriales inactivas; estos cambios corresponden a la denominada endometriosis cicatricial (**figura 3**).

Además de los cambios anatómicos que se suceden como consecuencia de el proceso inflamatorio perenne en respuesta a la actividad ciclica del endometrio ectópico, han surgido otra serie de teorías que pretenden explicar los aspectos fisiopatológicos de la infertilidad secundaria a endometriosis

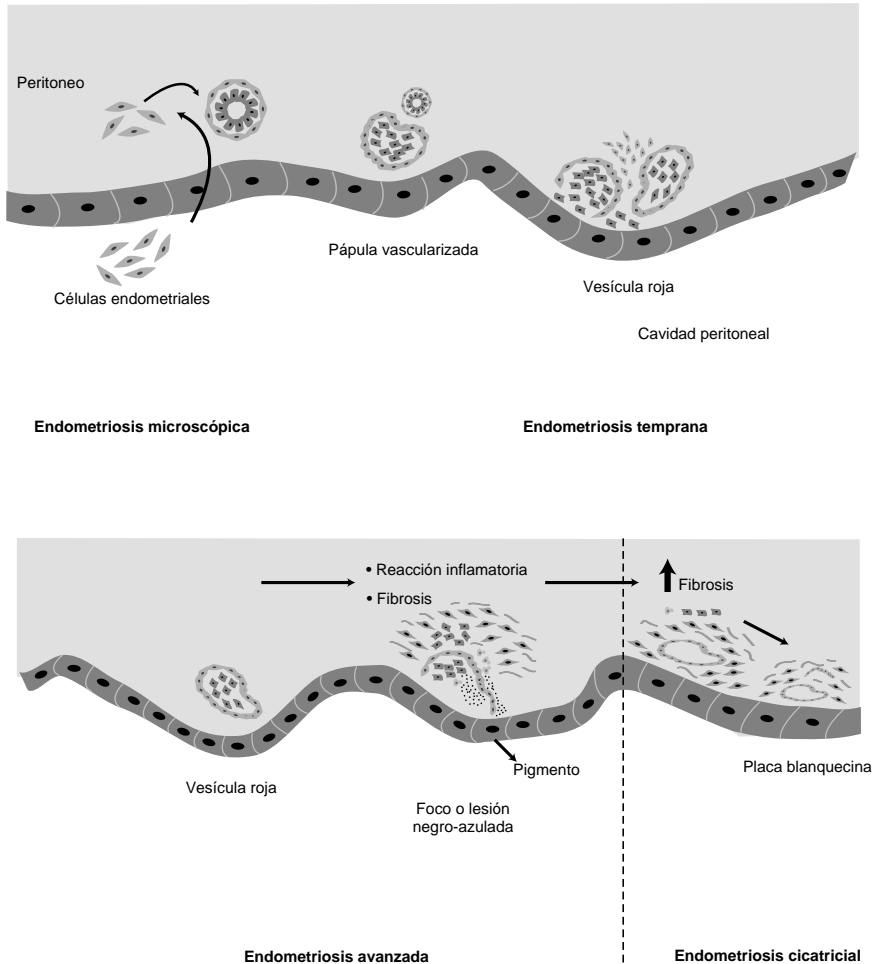


Figura 3: Ilustración de las distintas etapas de evolución de las lesiones endometrióticas, desde los focos microscópicos mínimos hasta las placas fibrosas residuales.

Están primero los macrófagos peritoneales que han sido involucrados en pacientes con enfermedad de leve a moderada, como mediadores de la infertilidad. En varios estudios ha sido reportado que la enfermedad cursa con niveles elevados de macrófagos en líquido peritoneal, con particular relevancia a nivel de las tubas uterinas.

La activación de los macrófagos como consecuencia del proceso inflamatorio lleva a la producción y liberación de tromboxano A2 y otros factores que interfieren con la ovulación, formación del cuerpo lúteo y con la motilidad de los espermatozoides.

Las prostaglandinas han sido también implicadas en la génesis de la infertilidad en éstas pacientes. Estos compuestos son producidos en grandes cantidades a nivel del tejido endometrial en si, y en los focos ectópicos además como consecuencia del proceso inflamatorio. La prostaglandina F2 incrementa el tono y la amplitud de la musculatura uterina generando dismenorrea. Teóricamente, alteraciones con los niveles de prostaglandinas en pacientes con endometriosis podrían ocasionar problemas en la implantación o la placentación.

Las linfocinas son otras sustancias que han sido implicadas en la génesis de este trastorno. Es así como la interleucina-1 mediador de la respuesta inflamatoria ha demostrado ser lesiva para el crecimiento embrionario en fase tempranas.

Además, la fase folicular en pacientes con endometriosis es más corta que en mujeres sanas, con niveles de estradiol que pueden estar bajos, y de progesterona dentro de lo normal. Hay marcada tendencia a la maduración de un mayor número de folículos, por norma más pequeños al momento del pico de hormona luteinizante. Puede también presentarse en pacientes con enfermedad avanzada y empastamiento pélvico, la no ruptura del folículo De Graaf, que lleva también a infertilidad.

6. MANIFESTACIONES CLINICAS

Puesto que la enfermedad, por lo general, se inicia en la pubertad y tiene un curso lento e insidioso, algunas pacientes cursan asintomáticas por periodos prolongados. Una característica particular de este padecimiento es la pobre correlación existente entre la severidad de la enfermedad y la de los síntomas. Así una paciente con endometriosis moderada puede presentar síntomas muy severos en tanto que aquellas con enfermedad avanzada o severa pueden incluso, en ocasiones, cursar asintomáticas.

Una posible explicación a este fenómeno es que los implantes iniciales de color claro o rojizo a la inspección, son metabólicamente más activas que aquellas lesiones viejas de color ocre y con extensa fibrosis. Esta mayor actividad metabólica es probablemente la responsable por la presencia de infertilidad, alteraciones inmunológicas, dolor pélvico, y urgencia urinaria entre otros.

Los síntomas que con mayor frecuencia se asocian a la enfermedad son dolor e infertilidad y en menor grado sangrado irregular o abundante. Otros signos ocasionales comprenden dispareunia, sangrado intermenstrual, urgencia urinaria, sangrado rectal, hematuria y disuria. Esta entidad puede simular o acompañar con frecuencia a otros desordenes tales como la

enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), dismenorrea, síndrome de intestino irritable, algunas neoplasias de ovario, colitis o úlcera péptica, mas aún, hasta 15 % de las pacientes pueden presentar otro tipo de patología pélvica asociada, como miomatosis.

El dolor que se presenta hasta en 75% de las pacientes, progresa con la enfermedad, aun cuando no se correlaciona de manera directa con la severidad de ésta. Está referido corrientemente a los sitios comprometidos y es mas intenso antes y durante el periodo menstrual o al momento de la ovulación, si los ovarios se hallan comprometidos.

También aparecen síntomas dolorosos con las relaciones sexuales o a la palpación bimanual, durante el examen ginecológico. Una manifestación ocasional pero muy característica de la enfermedad es la dismenorrea referida a nivel del recto y la región sacrococcígea en los casos de compromiso de la cara posterior del útero, recto, o fondo de saco de Douglas.

La irritación del peritoneo, las adherencias que hacen los órganos internos mas sensibles a la tracción, así como los altos niveles de prostaglandinas encontrados en liquido peritoneal en estas pacientes, son en conjunto las posibles explicaciones al intenso dolor que acompaña a la enfermedad.

Lesiones a nivel del peritoneo pueden ocasionar escaras y retracciones, generando dolor transmitido a través de fibras somáticas sensoriales. Estudios histoquímicos han encontrado marcada elevación de prostaglandinas e histamina como consecuencia de la presencia de tejido endometrial ectópico tanto a nivel de la lesión en si, como del los fluidos peritoneales, las cuales puede ser la causa del intenso dolor. De hecho se han encontrado niveles de prostaglandinas significativamente más elevados durante los estadios tempranos, o en aquellas pacientes con presentaciones atípicas o con un curso agresivo de la enfermedad.

La aparición súbita de dolor abdominal generalizado habitualmente coincide con la ruptura o goteo de un endometrioma. Al examen bimanual suelen encontrarse signos similares a aquellos de la EPI y engrosamiento de los ligamentos úterosacros, debido a los focos endometriósicos localizados a este nivel.

7. ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

En aquellas pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, en que hay compromiso de la citoarquitectura del aparato reproductor femenino, la endometriosis resulta ser la causa obvia de la enfermedad. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes con cambios mínimos o sin alteraciones anatómicas y en fases iniciales de la enfermedad, consultan tan solo por la dificultad para quedar embarazadas, sin ningún otro síntoma que sugiera la presencia de la enfermedad.

Entre 30% y 40% de las pacientes con endometriosis tiene infertilidad, cifra que representa tres veces la incidencia en la población general. De otro lado, la tasa de fertilidad mensual, entendida como la posibilidad de concebir en un periodo determinado, disminuye entre 12% y 36% en pacientes afectadas, con tasa acumulativa a largo plazo dentro de lo normal para aquellas con cambios anatómicos mínimos.

8. ENDOMETRIOSIS Y MENOPAUSIA

Por lo general, cuando cesa la función ovárica, las lesiones endometriósicas comienzan a involucionar, ya que son dependientes de los niveles circulantes de estrógeno, los cuales disminuyen significativamente en la menopausia.

No obstante, hay dos factores que han contribuido a mantener o que promueven la presencia de lesiones endometriósicas luego de la menopausia: La terapia de reemplazo hormonal (TRH) y la obesidad. La TRH mantiene niveles elevados de estrógenos, que si bien se ha demostrado tienen enormes efectos benéficos para las usuarias en la prevención de osteoporosis y disminución del riesgo cardiovascular, perpetúan las lesiones de endometriosis.

Por otro lado, las mujeres obesas tienen niveles elevados de estrógenos, aún después de la menopausia, por cuanto se produce almacenamiento y metabolismo incrementado a nivel periférico en el tejido graso de estos compuestos aromáticos

1. CLASIFICACION REVISADA PARA LA ENDOMETRIOSIS: 1996 SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA.

Numerosas clasificaciones se han propuesto para la endometriosis. Las clasificaciones originales y revisadas (1985) de la Asociación Americana de Fertilidad (AFS, por su sigla en inglés), son únicas porque proveen una forma estandarizada para anotar los hallazgos patológicos y porque asignan una escala de valores del estado de la enfermedad, en un esfuerzo para predecir la probabilidad de embarazo después del tratamiento.

Se han hecho esfuerzos para correlacionar el dolor con la localización y la severidad de la endometriosis; pocos han intentado validar la clasificación AFS como predictor de la fertilidad.

La Sociedad Americana de Fertilidad cambió su nombre por Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en 1995 y nombró un subcomité para evaluar la clasificación revisada de la AFS. El subcomité contrató numerosos médicos para obtener información de las mujeres infértiles que habían sido tratadas por endometriosis.

El objetivo fue evaluar la relación dosis respuesta entre el embarazo y el puntaje de la clasificación revisada de la AFS. Aunque fue aparente la tendencia, la AFS no mostró que fuera un buen predictor del embarazo después del tratamiento. Ajustando el puntaje y el punto de corte para el estadio de la enfermedad no se mejoró la sensibilidad de la clasificación revisada de la AFS.

Aunque los datos no apoyaron una relación dosis respuesta, el subcomité no recomendó cambios arbitrarios en el sistema de clasificación revisada de la AFS, la cual suministra un método de documentar claramente la extensión y la localización de la enfermedad. Se está acumulando información que sugiere que la apariencia morfológica y la actividad biológica de los implantes endometriósicos pueden tener un impacto en la fertilidad. El subcomité ha incorporado a la clasificación un método para anotar la información de la morfología de la enfermedad.

Hay preocupación sobre la reproductibilidad del sistema de puntaje debido a la variabilidad para evaluar la endometriosis ovariana y la obliteración del fondo de saco posterior. Para mejorar la seguridad del sistema de puntaje, el quiste ovariano endometriósico debe ser confirmado histológicamente o por la presencia de los siguientes hechos :

1. Quiste de diámetro menor de 12 cm.
2. Adherencia a la pared lateral de la pelvis y/o al ligamento ancho.
3. Endometriosis sobre la superficie del ovario.

4. Contenido líquido de color chocolate espeso como breá.

La obliteración del fondo de saco debe ser considerada parcial si la endometriosis o las adherencias obliteran parte del fondo de saco, pero debajo de los ligamentos úterosacros se visualiza algo de peritoneo normal. Obliteración completa del fondo de saco cuando no se visualiza peritoneo por debajo de los ligamentos úterosacros.

La morfología de los implantes peritoneales y ovarianos se deben categorizar como roja (roja, rosada, en llamas, implantes vesiculares, vesículas transparentes), blanca (blanca, opaca, defectos peritoneales, amarillo, café) y negra (depósitos de hemosiderina y lesiones azules). Se debe anotar el porcentaje de la superficie comprometida de cada tipo de implante. La acumulación de datos con el puntaje actual y la descripción morfológica puede permitir en el futuro una clasificación que pueda predecir la probabilidad de embarazo después del tratamiento. (1) (ver anexo 1)

Distribución de lesiones de endometriosis. Estudio de Redwine

1. Fondo de saco de Douglas	69.8%
2. Ligamento ancho izquierdo	51.7%
3. Ligamento ancho derecho	43.7%
4. Ligamento úterosacro izquierdo	41.0%
5. Ligamento úterosacro derecho	37.4%
6. Peritoneo vesical	31.8%
7. Ovario izquierdo	16.8%
8. Fondo uterino	15.9%
9. Ovario derecho	15.6%
10. Trompa izquierda	8.5%
11. Trompa derecha	5,7%
12. Vagina	0.9%
13. Cicatrices quirúrgicas	0.23%
14. Ombligo	0.08%

Tabla1

Además de esta clasificación, existe el puntaje aditivo del diámetro total de los implantes, en el cual se suman los milímetros cuadrados de la superficie pélvica comprometida con los implantes endometriósicos, independientemente de su profundidad. (ver anexo 2).

Redwine (3) estudió 1277 pacientes con endometriosis confirmada por biopsias laparoscópicas y encontró la distribución señalada en la **tabla 1**.

Con base en estos hallazgos se recomienda hacer énfasis durante el estudio laparoscópico en las estructuras anotadas

La sospecha de una eventual endometriosis está basada en una asociación con el dolor pélvico crónico (DPC), y la infertilidad. El examen físico puede incrementar esta sospecha si se encuentran nódulos en el fondo de saco posterior asociados a retroversión uterina, pero el diagnóstico definitivo sólo puede ser establecido por la visión directa de las lesiones y, ocasionalmente por la confirmación en la muestra de anatomía patológica. El procedimiento más útil para este proceso es laparoscopia (4) (Nivel de Evidencia I).

La manifestación clínica más común de la endometriosis es el DPC. Sus características principales son la dismenorrea progresiva y la dispareunia profunda. Menos frecuente es la presencia de dolor pélvico permanente, dolor lumbosacro y disquexia. Sin embargo, no todas las mujeres con DPC presentan endometriosis, y lo contrario, es igualmente cierto. De acuerdo con diferentes informes, puede esperarse que aproximadamente un tercio de las pacientes que requieren laparoscopia por DPC tendrán endometriosis. Por otro lado, de uno a seis por ciento de las mujeres a quien se les va a realizar esterilización tubárica se les hallará una endometriosis asintomática (5) (6) (7) (8).

Las lesiones endometriósicas presentan tres características morfológicas que pueden representar incluso tres formas diferentes de enfermedad: endometriosis superficial, quiste endometriósico y endometriosis profunda (9).

La asociación de la endometriosis con la infertilidad no parece dejar dudas (5) (6) (7) (8) (10). Aún en estadios tempranos de la enfermedad, existe una prevalencia de infertilidad de tres a seis veces superior, cuando se compara con mujeres que sufren una esterilización tubárica. Las condiciones controladas en reproducción asistida han permitido demostrar alteraciones diversas en los casos de endometriosis, que pueden afectar las etapas iniciales del proceso reproductivo. La elevada incidencia de la enfermedad entre las mujeres que sufren una laparoscopia por infertilidad, confirma que ésta puede ser su única manifestación.

2. DIAGNOSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS PELVICA

La endometriosis es una enfermedad enigmática, la cual actualmente puede ser diagnosticada únicamente a través de una intervención quirúrgica (laparoscopia o laparatomía). Los síntomas de la endometriosis, aunque característicos, son extremadamente variables y no están relacionados con el estadio de la enfermedad. Además, una variedad de factores, incluyendo la salud general, estados de depresión, ansiedad, y actitudes psicológicas,

parecen afectar la percepción de los síntomas y la necesidad de atención médica. Hay dos razones básicas para las cuales las mujeres que sufren de endometriosis, pueden buscar consejo médico: síntomas de dolor pélvico crónico o infertilidad.

No es raro para las mujeres con enfermedad mínima, tener dolor pélvico severo, mientras otras con endometriosis avanzada, son totalmente asintomáticas. Además, la infertilidad a menudo puede atribuirse a enfermedad mínima, mientras mujeres con endometriosis severa, pueden no tener problemas de fertilidad.

2.1. Laparoscopia

Practicar laparoscopia diagnóstica ante la sospecha de endometriosis. Pacientes con las siguientes características (Recomendación Grado A):

1. Dolor pélvico mayor de seis meses de duración (dismenorrea gravativa y dispareunia profunda).
2. Infertilidad.
3. Engrosamiento y nodularidad de los ligamentos úterosacros
4. Obliteración del fondo de saco.
5. Dolor a la palpación anexial y masa anexial.
6. Malformaciones congénitas del aparato genital.

La laparoscopia es actualmente la prueba de oro para el diagnóstico de la endometriosis. Sin embargo puede ser un método insuficiente para aclarar la dimensión real de las lesiones profundas y las lesiones no visibles.

Las pacientes que presentan dolor pélvico de más de seis meses de evolución, dismenorrea gravativa y dispareunia profunda refractaria a los tratamientos médicos utilizados habitualmente para esta sintomatología, requieren del estudio laparoscópico para descartar la presencia de endometriosis. La infertilidad está asociada a la endometriosis hasta en un 60% de los casos.

Al practicar el examen físico se encuentran signos que se consideran patognomónicos de la enfermedad: Nodularidad y engrosamiento de los ligamentos úterosacros. La retroversión y fijación uterina, la palpación dolorosa de los anexos y masa anexial dolorosa nos orientan a la existencia de endometriosis pélvica.

RECOMENDACION GRADO A:

Anexar a toda descripción operatoria con diagnóstico de endometriosis. la clasificación de la ASRM 1996. (American Society for Reproductive Medicine).

2.2. Ecografía

Practicar ecografía pélvica en las siguientes situaciones (Recomendación Grado B):

1. Paciente con sospecha clínica de endometriosis.
2. Paciente a quien se le practicarán procedimientos quirúrgicos por endometriosis (laparoscopia y laparotomía).
3. Sospecha de masa pélvica.

La ecografía pélvica es útil para el diagnóstico de masa anexial. Dentro de las masas pélvicas anexiales se encuentran los quistes endometriósicos ováricos cuyas características ecográficas permiten orientar el diagnóstico

hacia dicha patología. Además, la ecografía puede ayudar al diagnóstico diferencial con otro tipo de masas pélvicas (malignas).

La ultrasonografía transvaginal como prueba diagnóstica tiene una fuerte correlación con la cirugía en los quistes endometriósicos y es el mejor método costo-beneficio en el diagnóstico preoperatorio de los mismos. Se ha intentado «ver» la endometriosis con otros métodos menos invasivos.

La ultrasonografía realizada via vaginal tiene más poder de resolución que la realizada via abdominal, pero no es suficiente para detectar lesiones que frecuentemente son planas o de bajo volumen. Podría ayudar en el diagnóstico de la endometriosis profunda y de quiste endometriósico (11) (Nivel de evidencia III.1).

2.3. Resonancia magnética

No se recomienda para el diagnóstico de la endometriosis. A pesar de su alto poder de resolución, las características de las lesiones hacen difícil la diferenciación del tejido graso circundante, tiene poca especificidad y su utilización en nuestro medio no se encuentra justificada por razones adicionales costo-beneficio y accesibilidad. (46) (Recomendación Grado D).

2.4. Biopsia

Recomendamos no tomar biopsia de rutina para la confirmación del diagnóstico de endometriosis por laparoscopia o laparotomía (Recomendación Grado B).

La sola visualización directa de las lesiones de endometriosis ha demostrado ser un método de diagnóstico adecuado y confiable. No se justifica desde el punto de vista práctico, la realización de biopsias como criterio diagnóstico. Esta, no solamente aumentaría la complejidad y las complicaciones inherentes a la técnica, sino que al evaluar su utilidad, y su costo-beneficio la hacen sólo aplicable para trabajos de investigación. La mayoría de las veces el aspecto de las lesiones es dato suficiente para establecer el diagnóstico y no hay evidencia de la necesidad del estudio histológico en todos los casos.

Es recomendable sólo tomar biopsias a aquellas lesiones dudosas o sospechosas de malignidad. Las posibles complicaciones como sangrado y lesiones a estructuras vitales no justifican la biopsia de rutina si el laparoscopista es experimentado en la identificación de las lesiones endometriósicas. (12)

2.5. Laparotomía

Se considerará método de diagnóstico sólo como hallazgo intraoperatorio en intervenciones practicadas por otra causa.

No se considerará la laparotomía método de diagnóstico de primera línea en el estudio de endometriosis (Recomendación Grado E).

La laparotomía no se considera método de elección para el diagnóstico de la endometriosis, excepto cuando se encuentran lesiones durante intervenciones quirúrgicas realizadas por una causa diferente. Al tener la laparoscopia una alta sensibilidad para el diagnóstico y ser un procedimiento quirúrgico ambulatorio y de menor tiempo operatorio, no se justifica realizar una laparotomía para tal fin.

3. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

3.1. Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la endometriosis son:

1. Alivio del dolor
2. Resolución de los depósitos de endometriosis
3. Restauración de la fertilidad (cuando se desea).

El tratamiento quirúrgico debe cumplir los siguientes objetivos: máxima seguridad, máxima eficiencia y economía, y extirpación de toda la enfermedad.

Una vez realizado el diagnóstico se clasificarán las pacientes para su manejo en los siguientes grupos (Recomendación Grado C) (**tabla 2**).

Clasificación de las pacientes para el manejo

1. Con endometriosis asociada a infertilidad, con dolor o sin dolor pélvico.
2. Con endometriosis, dolor pélvico y expectativas de fertilidad futura.
3. Con endometriosis, dolor pélvico y fertilidad satisfecha.

Tabla2

3.2. Recomendaciones de tratamiento

3.2.1. Endometriosis asociada a infertilidad, con o sin dolor pélvico

-Recomendación Grado B:

1. Laparoscopia operatoria a pacientes infértiles con endometriosis y dolor pélvico.
2. Laparotomía conservadora a algunas pacientes con estadio III, IV y patologías asociadas, no abordables por laparoscopia.

-Recomendación Grado C:

1. Laparoscopia operatoria a pacientes con quistes endometriósicos.
2. Debe tomarse biopsia de toda lesión dudosa que no tenga las características de lesiones endometriósicas y endometriomas, en

pacientes mayores de 35 años.

3. En el procedimiento quirúrgico utilizar las energías disponibles en los diferentes servicios: electrocirugía (radio frecuencia) monopolar, bipolar. Láser CO₂.
4. Combinar, si es necesario, laparotomía con laparoscopia.
5. Limitar la adhesiolisis, las zonas que comprometan la fertilidad.
6. Realizar drenaje y lavado de quistes endometriósicos.
7. Revisar las estructuras vecinas al aparato genital, especialmente el apéndice.

-Recomendación grado D:

No hacer tratamiento médico preoperatorio, excepto en los casos donde exista inflamación y gran extensión de lesiones endometriósicas activas (endometriosis roja).

-Recomendación Grado E:

1. No hacer tratamiento médico postoperatorio para endometriosis asociada a infertilidad.
2. No practicar ablación de ligamentos úterosacros o neurectomía presacra a pacientes infértiles sin dolor pélvico.
3. No practicar laparoscopia de segunda mirada, de rutina.

Adamson (1993), en un estudio prospectivo concluye que la laparoscopia operatoria es el tratamiento de escogencia para las mujeres infértiles con endometriosis, a no ser que tengan enfermedad severa de las trompas o las fimbrias, o patología asociada, en cuyo caso se prefiere laparotomía (14) (Nivel de evidencia III.1.).

Sutton (1994), en un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado, concluye que la laparoscopia operatoria en pacientes con endometriosis con estadios I, II y III es segura, simple y efectiva en aliviar el dolor (15) (Nivel de evidencia II).

Tulandi (1991), en un intento para evaluar la eficacia del tratamiento electroquirúrgico de la endometriosis por laparoscopia, comparó el desempeño reproductivo de las mujeres con endometriosis mínima y leve que fueron tratadas electroquirúrgicamente con aquellas que recibieron tratamiento expectante. La probabilidad de concepción en el grupo tratado fue mayor que en el grupo no tratado. Concluye que la electro-coagulación laparoscópica de la endometriosis mínima y leve mejora la tasa de embarazo (16) (Nivel de evidencia III.1.).

Fayez (1991), durante un estudio prospectivo ciego, comparó cuatro técnicas laparoscópicas para el tratamiento de los endometriomas: 1. Excisión completa; 2. Drenaje y denudación de la capa interna; 3. Drenaje y evaporación de la capa interna; 4. Drenaje solamente.

Concluye que no existe diferencia estadística en el resultado con respecto al dolor, ni a la endometriosis residual, pero sí existe significancia en la mayor formación de adherencias después de una cistectomía completa.

El tratamiento laparoscópico de los endometriomas, no debe incluir la excisión sino mejor el drenaje con o sin la eliminación de la capa interna, dejando el ovario abierto, sin suturar para que cierre por segunda intención. Recomiendan practicar una segunda laparoscopia a las seis a ocho semanas, porque cualquier retardo puede hacer que las adherencias se tornen más espesas y permitan que la endometriosis residual prolifere.

En los casos donde se practique cistectomía o denudación de la capa interna del quiste endometriósico, los especímenes extraídos deben enviarse al laboratorio de patología para su estudio (17) (Nivel de evidencia III.3.).

Bateman (1994), concluye también que el tratamiento quirúrgico de los quistes endometriósicos por laparoscopia es efectivo comparándolo con laparotomía y agrega que el abordaje endoscópico, se facilita porque la visión es mejor y más clara por laparoscopia que por laparotomía. Recomienda laparoscopia de segunda mirada en casos de crecimiento ovariano persistente o recurrente, continuación de la infertilidad o recurrencia del dolor (18) (24) (Nivel de evidencia III.1.).

Brossen (1994), sugiere que todas las lesiones sospechosas, especialmente si no tienen la apariencia de endometriosis, debería tomársele biopsia porque se puede confundir con otras lesiones posiblemente malignas (12) (Nivel de evidencia IV).

Malinak (1993), en su revisión sobre el tratamiento quirúrgico y terapia adjunta para la endometriosis, anota que la laparoscopia operatoria practicando electrocoagulación, vaporización, excisión y liberación de adherencias es efectiva en la mayoría de los pacientes en estadios I, II y III.

Algunas pacientes con estadio IV pueden ser tratadas con laparoscopia. Este método, sin embargo, puede resultar incompleto si el cirujano no tiene el entrenamiento adecuado y la suficiente experiencia para practicarlo. Además, es importante una adecuada selección de las pacientes, para evitar las bien conocidas y temidas complicaciones en órganos como vejiga, uréteres e intestinos.

Las distintas energías como la electrocirugía (radiofrecuencia) monopolar o bipolar y el láser, han sido utilizadas para destruir los implantes endometriósicos. El láser, sin embargo, en estudios comparativos no ha resultado ser superior a la electrocirugía en cuanto a resultados finales de tratamiento, además que es una tecnología demasiado costosa (19) (Nivel de evidencia IV).

El mismo autor recomienda tener en cuenta las siguientes características para laparotomía conservadora, en la infertilidad:

1. Adecuado manejo de los tejidos.
2. Evitar sangrado excesivo.
3. Remover el talco de los guantes del cirujano.
4. Adhesiolisis con hemostasia meticulosa.
5. Utilizar instrumental y material quirúrgico adecuado.
6. Remover o destruir implantes endometriósicos mediante excisión, electricidad o láser.
7. Lavado y aspiración de quistes endometriósicos.

Varios procedimientos adicionales son usualmente practicados en la cirugía para endometriosis (laparoscopia o laparotomía): Adhesiolisis, suspensión uterina, plicatura de ligamentos úterosacros, neurectomía presacra, ablación de úterosacros y salpingoplastias, dependiendo de los hallazgos intraoperatorios.

El valor de la adhesiolisis debe ser limitado a las adherencias que se encuentren realmente comprometiendo la fertilidad de la paciente, puesto que estas recurren en un 50%. Varias sustancias se han empleado para

disminuir la formación de adherencias pero su efectividad no se ha establecido.

En la laparotomía conservadora se puede combinar el procedimiento con laparoscopia para el tratamiento de lesiones no visibles macroscópicamente, permitiendo una mejor hemostasia y un lavado adecuado de la cavidad (Nivel de evidencia IV).

Witt (1993), no recomienda el tratamiento preoperatorio a pacientes con endometriosis porque no evita las secuelas de la enfermedad, hace la endometriosis menos reconocible aumentando la dificultad quirúrgica para su resección. Tampoco recomienda usar tratamiento posoperatorio a menos que quede enfermedad residual o derrame de un endometrioma. Además, retarda la concepción de tres a seis meses (20) (Nivel de evidencia IV).

El uso preoperatorio de terapia farmacológica debe considerarse únicamente en casos de endometriosis peritoneal con severa inflamación y principalmente con numerosas lesiones rojas (21) (Nivel de evidencia IV).

Adamson (1994), en un metaanálisis y análisis de supervivencia concluye que el tratamiento médico adjunto al quirúrgico no parece cambiar las tasas de embarazo. El tratamiento quirúrgico de la endometriosis relacionada con la infertilidad fue superior al tratamiento no quirúrgico y recomienda que el tratamiento médico nunca se use para endometriosis mínima o leve cuando el único síntoma sea la infertilidad (22) (Nivel de evidencia I).

El tratamiento inicial para la infertilidad asociada a la endometriosis estadio I y II es el manejo expectante. Es de anotar, que el manejo expectante no quiere decir no hacer nada. Se debe hacer una evaluación de los demás factores asociados a la infertilidad. Sin embargo, no parece haber ninguna contraindicación en realizar la fulguración de los focos de endometriosis en el momento de la laparoscopia (22) (26) (Nivel de evidencia I).

3.2.2. Endometriosis con dolor pélvico, sin infertilidad, en pacientes que desean preservar su potencial de reproducción.

-Recomendación Grado B:

1. Laparoscopia operatoria a pacientes con endometriosis y dolor pélvico, excepto en estadios avanzados con compromiso severo de trompas y/o fimbrias.
2. Laparotomía conservadora a algunas pacientes con estadio III, IV y patologías asociadas no abordables por laparoscopia.

-Recomendación Grado C:

1. Laparoscopia operatoria a pacientes con quistes endometriósicos.
2. Debe tomarse biopsia de toda lesión dudosa que no tenga las características de lesiones endometriósicas.
3. En el procedimiento quirúrgico utilizar las energías disponibles en los diferentes servicios: electrocirugía (radio frecuencia) monopolar, bipolar. Láser CO₂.
4. Combinar, si es necesario, laparotomía con laparoscopia.
5. Endometriosis con dolor pélvico, debe tratarse siempre indepen-

dientemente del estadio clínico.

6. Dar tratamiento médico complementario postoperatorio para endometriosis.
7. Practicar ablación de úterosacos o neurectomía presacra a pacientes con dolor central y endometriosis, si no existe contraindicación quirúrgica.
8. En la endometriosis con obliteración del fondo de saco, nódulos del fondo de saco o en ligamentos úterosacos, hacer preparación preoperatoria de colon .
9. Revisar territorio extrapelviano.

El tratamiento farmacológico posoperatorio para la endometriosis es teórico y no existe evidencia satisfactoria del beneficio de esta terapia, a no ser que exista enfermedad residual al finalizar la cirugía (23) (24) (Nivel de Evidencia IV).

La ablación del nervio uterino en pacientes con endometriosis peritoneal, ha tenido buenos resultados terapéuticos para mejorar el dolor pélvico de localización central (21) (Nivel de Evidencia IV).

3.2.3. Endometriosis asociada a dolor pélvico con fertilidad satisfecha (Tratamiento definitivo).

El término «tratamiento definitivo» de la endometriosis es mal empleado, debido a que, como se expuso anteriormente no existe una terapia definitiva para la enfermedad; sin embargo, la histerectomía con o sin salpingo-ooforectomía es considerada una alternativa terapéutica en pacientes con endometriosis moderada y severa con fertilidad satisfecha.

3.2.3.1. Recomendaciones para cirugía definitiva

Las recomendaciones para cirugía definitiva en pacientes con fertilidad satisfecha, dolor pélvico, endometriosis moderada-severa y endometriosis recurrente son:

-Recomendación Grado C:

1. Practicar histerectomía y/o salpingo-ooforectomía bilateral.
2. Evaluar riesgo-beneficio de la ooforectomía bilateral e informar a la paciente ampliamente para obtener su consentimiento.
3. Iniciar terapia de sustitución hormonal tres meses después de la cirugía en caso de practicarse la ooforectomía bilateral.

Namnoun (1995), evaluó 138 pacientes intervenidas por endometriosis. A todas se les practicó histerectomía y, a 29 de ellas se les conservó tejido ovárico. Encuentra que el preservar el tejido ovárico presenta 6.5 veces mayor riesgo de recurrencia del dolor y 8.1 veces mayor riesgo de una reintervención quirúrgica posterior. De 109 mujeres que fueron sometidas a histerectomía abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral (SOB), ninguna de ellas tubo dolor subsecuente (con un seguimiento promedio de 57 meses). El 62% de las mujeres con conservación de ovarios tuvieron recurrencia de los síntomas y 31% de ellas requirieron nueva cirugía.

La ooforectomía bilateral definitivamente disminuye el riesgo de recurrencia y por lo tanto de una reintervención quirúrgica por la misma enfermedad (endometriosis). Sin embargo, esto lleva a la producción de

síntomas menopáusicos, aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis.

La terapia de sustitución hormonal puede disminuir estos riesgos, pero el efecto a largo plazo en la evolución de la endometriosis no se ha estudiado.

La conservación de los ovarios durante la histerectomía en una paciente con endometriosis es una alternativa, permitiendo que la paciente asuma los riesgos de una reintervención quirúrgica por la misma enfermedad. En vista de la recurrencia encontrada, la conservación de los ovarios no llenaría los requisitos de una terapia definitiva.

La decisión final de la ooforectomía debe ser tomada por la paciente después de una muy buena información al respecto (45) (Nivel de evidencia III.3).

Un nivel de estradiol bajo o en el límite inferior ayuda a tomar la decisión de remover los ovarios en el momento de la histerectomía. La cirugía se hace basada principalmente en los síntomas y no en la patología uterina. La histerectomía con (SOB) puede aliviar el dolor pero no se les puede presentar a los pacientes como procedimiento curativo de la enfermedad (3) (Nivel de evidencia IV).

Woodworth (1994), en un estudio retrospectivo, encontró que ninguna de las pacientes (20) con trompas obstruidas, tenían endometriosis, comparado con 66 de 125 (52.8%) con al menos una trompa permeable. Sugiere que la ligadura tubaria proximal, puede tener algún papel en el control de la endometriosis (Nivel de evidencia III.3) (49).

3.3. Tratamiento médico de la endometriosis

La base del tratamiento médico de la endometriosis está en la creencia de que las hormonas esteroideas son el principal estímulo para el crecimiento y el mantenimiento del tejido endometrial ectópico. Los regímenes terapéuticos actuales pretenden crear un estado de pseudoembarazo, pseudomenopausia o anovulación crónica que finalmente produce la atrofia endometrial.

El tratamiento médico es efectivo en el alivio de los síntomas de la endometriosis. Se considera un tratamiento paliativo y no curativo, ya que son frecuentes las recurrencias al suspender el medicamento. El porcentaje acumulado de recurrencia de endometriosis con terapia médica es del 5% al 18% al año y del 40.3% a los cinco años de terminado el tratamiento (25) (Nivel de evidencia IV).

Los niveles más bajos de receptores de esteroides en el tejido endometriósico explican parcialmente las respuestas inadecuadas al tratamiento en algunos casos. No todos los casos de endometriosis responden al tratamiento médico. En casos de tejido endometriósico sensible a las hormonas, dosis bajas de tratamiento pueden producir un período libre de síntomas.

Los diversos fármacos disponibles en la actualidad son igualmente eficaces y la decisión o selección de cual se va a emplear debe hacerse de acuerdo a las condiciones individuales de cada paciente teniendo en cuenta

la vía y frecuencia de administración, dosificación; los efectos colaterales o adversos, las indicaciones o contraindicaciones relativas, los costos, etc.

El tratamiento médico se inicia después de la laparoscopia diagnóstica inicial y la terapia se continúa durante seis meses (13) (27) (Nivel de evidencia I). También pueden ser efectivos regímenes de tres meses en casos de endometriosis menos severas (28) (Nivel de evidencia II).

A las pacientes se les realiza una evaluación clínica mensual donde se registra el peso corporal, el puntaje subjetivo que evalúa los signos y síntomas de la endometriosis, al igual que un cuestionario dirigido sobre los efectos farmacológicos del tratamiento. El puntaje subjetivo clasifica la severidad de los síntomas (dolor pélvico, dispareunia y dismenorrea) y los signos (sensibilidad pélvica e induración) así: (0) ninguno; (1) leve; (2) moderado; (3) severo (Doberl, 1984) (2) (Ver anexo 2).

El cuestionario sobre los efectos adversos evalúa el grado de sequedad vaginal, depresión, acné o piel grasosa, hirsutismo, edema de tobillos, cambios de ánimo, dolor de cabeza, cambios en la voz, y oleadas de calor. Estos se clasifican en: 0) ninguno; 1) leve; 2) moderado; 3) severo. Los cambios en la libido y el tamaño de las mamas se clasifican como: 1) aumento; 2) ninguno; 3) disminuido (**ver anexo 2**). Posteriormente, en el primer año después de terminado el tratamiento, se hace seguimiento de las pacientes en forma trimestral.

La eficacia del tratamiento con progestágenos, danazol y análogos de la GnRH está debidamente sustentada en experimentos clínicos controlados; pero dado que cada uno de estos grupos de fármacos tienen sus efectos colaterales adversos y diferentes, debemos tener la posibilidad de disponer de todos ellos para seleccionar el que sea más apropiado a las condiciones de cada paciente según estén presentes o no factores de riesgo o contraindicaciones relativas para su empleo en determinados casos

3.3.1. Recomendaciones para el tratamiento médico de la endometriosis

-Recomendación Grado A:

1. Tratamiento durante seis meses.
2. Medicamentos (progestágenos, danazol y análogos de la GnRH).

-Recomendación Grado B:

1. Tratamiento durante tres meses.
2. Evaluación mensual del Puntaje Subjetivo durante el tratamiento.
3. Seguimiento clínico y evaluación trimestral del Puntaje Subjetivo post-tratamiento.
4. Cuestionario mensual dirigido a establecer los efectos adversos del medicamento.

-Recomendación Grado C:

1. Medicamento (anticonceptivos orales).

-Recomendación Grado E:

No practicar laparoscopia de rutina al terminar el tratamiento médico.

3.3.2. Recomendaciones para el uso de progestágenos

-Recomendación Grado B:

1. Medroxiprogesterona 30 a 50 mg/día.
2. Medroxiprogesterona de depósito Intramuscular.

La progesterona y los progestágenos sintéticos inducen un efecto supresor sobre el tejido endometriósico por mecanismos directos e indirectos. Regulan en forma negativa los receptores de estrógeno y progesterona y suprimen la producción hormonal ovárica y de la pituitaria anterior. Esto lleva a la transformación secretoria del endometrio, decidualización y finalmente atrofia endometrial.

El progestágeno mejor evaluado para el tratamiento de la endometriosis es el acetato de medroxiprogesterona (MPA). En un estudio comparativo, no aleatorio, 30 mg de MPA por vía oral son clínicamente tan efectivos como el danazol (29) (Nivel de evidencia III.1).

En otro estudio 50 mg de MPA por día disminuyeron efectivamente el puntaje de endometriosis, de 18.2 a 5.9, un hallazgo que semeja los resultados obtenidos con el danazol. Además en un estudio prospectivo doble ciego y placebo-controlado, 100 mg de MPA por día y 600 mg de danazol por día mejoraron significativamente la dismenorrea y los otros síntomas de la endometriosis y resolvieron los implantes endometriósicos. A los seis meses de finalizado el tratamiento 40% de las pacientes en el grupo de danazol y 50% en el grupo de MPA no mostraron signos de endometriosis a la laparoscopia.

En cuanto a la eficacia terapéutica las dos drogas no difieren una de otra, pero el danazol produce más efectos colaterales que la MPA. A la dosis de 10 a 50 mg por día, la MPA no se asoció con cambios dañinos en los lípidos o lipoproteínas, mientras que la dosis de 100 mg por día oralmente o 150 mg IM dos veces semanales producen efectos adversos sobre los lípidos y las lipoproteínas pero en menor grado que el danazol (13) (Nivel de evidencia IV).

Vercellini (1996), recomienda la medroxiprogesterona de depósito 150 mg IM cada tres meses por un año para dolor severo por endometriosis. Se compara favorablemente con otros tratamientos aprobados para endometriosis que no han probado dar mejores resultados que los progestágenos que tienen un buen efecto analgésico, efectos colaterales tolerables, seguridad y bajo costo (30) (Nivel de evidencia II).

3.3.3. Recomendaciones para el uso de anticonceptivos orales

-Recomendación Grado B:

1. Anticonceptivos orales cíclicos de baja dosis, por seis a 12 meses.

El uso de las preparaciones combinadas de estrógenos y progesterona (AO) en una forma continua fue uno de los primeros tratamientos médicos de la endometriosis y se le denominó pseudoembarazo. Casi todas las combinaciones de (AO) se han usado con éxito comparable para promover

la desdualización de los implantes endometriales y aliviar los síntomas. El pseudoembarazo es eficaz en aliviar el dolor del 75% al 89%. El efecto real del pseudoembarazo en la regresión de los implantes endometriósicos aún no se ha determinado.

Ningún estudio grande ha evaluado el efecto del pseudoembarazo en la fertilidad, aunque se han informado tasas de embarazos del 40% en pequeñas series. El estado de pseudoembarazo se logra administrando (AO) continuamente por seis a 12 meses. Los efectos colaterales y las contraindicaciones al tratamiento son similares a aquellos asociados con los (AO) cíclicos (13) (Nivel de evidencia IV).

Vercellini (1993), en un estudio prospectivo, controlado, aleatorio y abierto, comparó la eficacia de un AO de baja dosis, cíclicos (EE2-0.02 mg y desogestrel 0.15 mg por píldora), con a-GnRH para aliviar el dolor pélvico asociado a la endometriosis y concluye que los AO pueden ser una alternativa valiosa para el tratamiento de la dismenorrea y dolor no menstrual, asociado con la endometriosis.

Los síntomas recurrieron en la mayoría de los sujetos, seis meses después de haber suspendido el tratamiento. El tratamiento médico con danazol, gestrinone y agonistas de GnRH, son a menudo temporalmente efectivos, pero los efectos colaterales limitan la posibilidad de tratamiento a largo plazo y el costo es alto.

Un tratamiento médico con efectos colaterales menores y bajo costo, sería de gran beneficio. Hallazgos previos sugieren que los AO pueden aliviar el dolor pélvico en pacientes con endometriosis, pero anteriormente se usaron preparaciones con altas dosis que usualmente producían efectos colaterales molestos y aumentaban el riesgo de tromboembolismo. Ahora se dispone de diferentes fórmulas con bajo contenido de estrógeno-progestágeno.

Los anticonceptivos orales han mostrado ser tan efectivos como la GnRH para aliviar el dolor asociado a la endometriosis y usados a largo plazo incrementan la masa ósea en las mujeres jóvenes. Si el pico de la masa ósea aún no se ha alcanzado, si el nivel de la masa ósea antes del tratamiento es bajo o si hay factores de riesgo de osteoporosis, sería prudente hacer una prueba con anticonceptivos orales en preferencia a GnRH.

Además, las mujeres con endometriosis que no desean concepción necesitarán continuar el tratamiento después de GnRH, y en este caso los anticonceptivos orales pueden proporcionar alivio continuado del dolor y permitir la recuperación de la pérdida de la masa ósea (31) (Nivel de evidencia IV).

3.3.4. Recomendaciones para el uso de danazol

-Recomendación Grado A:

1. Dosificación de 400 a 800 mg/día.
2. Evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular.
3. Evaluar el estado previo de hiperandrogenismo.

-Recomendación Grado C

1. Dosificación de 200 mg cada 12 horas.

El danazol, un derivado isoxazol de la 17 alfa-etinil testosterona, se ha

utilizado en el tratamiento de la endometriosis desde 1971 .Se absorbe bien después de su administración por vía oral y tiene una vida media de 4.5 horas. Aún cuando es efectivo en el tratamiento de la endometriosis y se considera el estándar del tratamiento médico con respecto al cual se comparan los demás compuestos, aún no se conoce completamente su mecanismo de acción.

En el momento se piensa que el danazol ejerce su función a través de al menos cinco mecanismos: 1) supresión de la secreción de GnRH; 2) interacción directa con los receptores endometriales de andrógenos y progesterona; 3) inhibición directa de la esteroidogénesis ovárica; 4) aumento del metabolismo del estradiol (E2) y progesterona (P4); 5) supresión de la producción de andrógenos a nivel adrenal (32) (33).

El danazol se administra en tabletas de 200 mg una tableta cada ocho horas. Algunos autores sugieren iniciar con una dosis de 200 mg dos veces al día. En caso de no haber mejoría clínica y al cabo de seis semanas, se aumenta a 600 u 800 mg /día, una tableta de 200 mg cada ocho horas o 400 mg cada 12 horas (13) (Nivel de evidencia IV).

Shwaw (1992), en un estudio prospectivo aleatorio, multicéntrico encuentra que el danazol induce una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje revisado de la SAF (-51.7%) y en el puntaje total aditivo de los implantes (-73.5%) al cabo de seis meses de tratamiento. En el 4.9% de las pacientes se presentan fallas en el tratamiento. Al cabo de ocho semanas de tratamiento el danazol induce una disminución estadísticamente significativa en el puntaje subjetivo (síntomas pélvicos + hallazgos al examen físico), que continúan disminuyendo hasta más o menos la semana 20 de tratamiento. El puntaje subjetivo persiste significativamente más bajo con respecto a los puntajes pre-tratamiento, inclusive 24 semanas después de terminado el tratamiento (34) (Nivel de evidencia III.2.).

Wheeler (1993), en un estudio doble-ciego controlado comparando el acetato de leuprolide y el danazol observó una disminución significativa en el puntaje revisado de la AFS y el puntaje de los implantes endometriósicos luego de seis meses de tratamiento, sin que hubiese diferencia significativa entre los dos grupos. Tampoco se encontró diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la mejoría de los signos y síntomas al final del tratamiento. Se observó mejoría completa de la dismenorrea, dolor pélvico, y sensibilidad pélvica en el 96%, 60%, y 24%, respectivamente (36) (Nivel de evidencia II).

Un 90% de las pacientes que toman danazol presentan efectos adversos como son el aumento de peso, retención de líquidos corporales, acné, disminución en el tamaño de las mamas, vaginitis atrófica, oleadas de calor, calambres musculares, y labilidad emocional, además de la alteración en el metabolismo de las lipoproteínas. Rara vez, estas reacciones adversas son lo suficientemente intensas como para llevar al abandono de la terapia (34) (47) (Nivel de evidencia II).

El danazol produce un aumento de peso y un aumento del índice de masa corporal del 5%. La evaluación de la composición corporal con absorciometría de rayos x de energía dual muestra una disminución del 7% en la grasa corporal total, que es ampliamente sobrepasada por un aumento en el tejido magro de distribución ginecoide y del tejido magro

de distribución androide que se traduce en un aumento del índice de la masa corporal. El danazol tiene efecto anabólico y androgénico en la composición corporal pero ambos son reversibles después de terminado el tratamiento. (37) (Nivel de evidencia III.3).

Desde el primer mes de tratamiento con 600 mg/día de danazol se observa una disminución significativa en la concentración de la lipoproteína de alta densidad circulante, un aumento significativo en los niveles de lipoproteína de baja densidad, y una disminución significativa en los niveles de apolipoproteína A y B. Los niveles se normalizan tres meses después de terminado el tratamiento (38). Aún cuando se desconoce la implicación clínica de estos hallazgos, la terapia con danazol debe de evitarse en aquellos pacientes de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica (38) (39) (Nivel de evidencia I).

El danazol es muy efectivo para aliviar el dolor asociado con endometriosis pero tiene poco o ningún efecto en las adherencias pélvicas y es de mínimo beneficio para el tratamiento de los endometriomas. El tratamiento con el danazol es inadecuado para la endometriosis severa, y recientemente su efectividad para la resolución de la enfermedad se ha puesto en duda (20) (Nivel de evidencia IV).

3.3.5. Recomendaciones para el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH)

-Recomendación Grado A:

1. a-GnRH de depósito mensual.
2. Evaluación de riesgo de osteoporosis.
3. Medición de la densidad de mineral ósea en pacientes de riesgo de osteoporosis, o en los casos en que se requiera repetir o prolongar el tratamiento con a-GnRH.

-Recomendación Grado B:

1. Terapia de soporte o "add-back" (estrógenos, progestágenos).

El advenimiento de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH), es el más reciente avance en el manejo médico de la endometriosis. Permite realizar una ooforectomía médica reversible.

La diferencia entre estos decapeptidos sintéticos y la molécula de GnRH nativa reside en la sustitución de uno o más aminoácidos que les permite actuar para regular en forma negativa la glándula pituitaria, y disminuir la secreción de FSH y LH. Los a- GnRH inducen niveles de E2 significativamente bajos a partir de la cuarta semana de tratamiento y los niveles de E2 se mantienen así durante el tiempo que dure el tratamiento.

Tanto el danazol como los agonistas de la GnRH suprimen la menstruación y provocan anovulación a partir del tercer mes de tratamiento (32) (33) (35) (Nivel de evidencia III.1).

Estos preparados se pueden administrar diariamente por vía subcutánea o intranasal, o como droga de depósito de aplicación mensual. En el manejo de la endometriosis se utiliza la forma de depósito que provee liberación sostenida de la droga durante un período de cuatro semanas con el fin de

facilitar la administración de la droga y no poner en riesgo el cumplimiento de un régimen terapéutico prolongado.

Los efectos secundarios de la terapia con a-GnRH se atribuyen al estado de hipoestrogenismo e incluyen oleadas de calor, sequedad vaginal, insomnio, irritabilidad, depresión, dolor mamario, fatiga, dolor de cabeza y rigidez articular. Aunque estos síntomas pueden ser frecuentes y molestos rara vez llevan al abandono de la terapia (1.0% de las pacientes) (34) (Nivel de evidencia I).

La osteoporosis es la mayor preocupación con respecto a la toxicidad a largo plazo de los análogos de la GnRH y es producto del intenso hipoestrogenismo. Aunque algunos estudios iniciales informan que la pérdida ósea no es significativa al final de seis meses de tratamiento de la endometriosis con a-GnRH (40) (35); los estudios y revisiones posteriores demuestran claramente que hay una pérdida significativa, aunque variable, a nivel vertebral y/o del cuello femoral (25) (40) (Nivel de evidencia III.1).

Esta discrepancia se atribuye en parte a la técnica utilizada para realizar las medidas de la densidad ósea. La absorciometría de fotón dual puede aumentar las medidas en forma errónea en presencia de osteofitos, calcificaciones de los tejidos blandos y calcificaciones aórticas al atravesar el haz de energía la cavidad abdominal.

La absorciometría de fotón dual es una medida lineal o planimétrica de la densidad ósea que se expresa en gramos por centímetro, mientras que la tomografía cuantitativa computarizada es un cálculo volumétrico de la densidad ósea que se expresa en miligramos por centímetro cúbico. Sólo un 24% de la masa ósea vertebral de la mujer adulta se constituye de hueso trabecular. En vista que la absorciometría de fotón dual mide tanto la masa ósea cortical como trabecular, puede camuflarse una pérdida significativa de la masa ósea trabecular en medio de la masa ósea total. Así es que la absorciometría de fotón dual en ocasiones no detecta cambios tempranos de la masa ósea trabecular.

Aún así, la mayoría de los estudios con medidas de absorciometría de fotón dual, han encontrado reducciones significativas en la masa ósea de la columna, cuello femoral, triángulo de Wards, y del radio, al final de un tratamiento para endometriosis con a - GnRH.

Es más, la pérdida ósea es obvia y significativa tres meses después del inicio del tratamiento y aumenta aún más después de seis meses de iniciado el tratamiento (41) (Nivel de evidencia II).

Por ser la tomografía cuantitativa computarizada un método más específico para el monitoreo de la masa ósea trabecular, el promedio de pérdida ósea al final de los tres y seis meses de tratamiento con a-GnRH tiende a ser un poco mayor al registrado con la absorciometría de fotón dual.

Algunos estudios muestran regreso de la densidad ósea de la columna lumbar a los niveles pretratamiento seis meses después de discontinuado el mismo. Sin embargo, es cada vez mas evidente que a pesar de una tendencia a la normalización, los niveles de densidad ósea persisten significativamente más bajos seis meses, e inclusive un año, después de suspendido el tratamiento (25) (Nivel de evidencia III.1).

3.3.6. Recomendaciones para el uso de terapia de soporte o "ADD-BACK"

-Recomendación Grado B:

1. Noretindrona en dosis de 10 mg /día.

-Recomendación Grado C:

1. Noretindrona en dosis 5 mg/día.
2. 17 b estradiol + medroxiprogesterona 5 mg/día.

-Recomendación Grado D:

1. No utilizar como terapia de soporte acetato de medroxiprogesterona sola.

La endometriosis no es una enfermedad de seis meses, en principio la terapia de soporte «add-back» disminuye algunos o todos los efectos colaterales asociados con la a-GnRH, puede ser una opción terapéutica para las pacientes que tengan un alto riesgo quirúrgico o que deseen aplazar la intervención.

Muchas pacientes se benefician de tratamientos más prolongados o repetidos con a - GnRH, cuando aún no se ha restablecido el nivel de la masa ósea después del tratamiento inicial. Esto las podría llevar a una escalada en el déficit total de la masa ósea.

La terapia de soporte o «add back», consiste en combinar varios agentes con el a-GnRH en un esfuerzo por preservar la eficacia terapéutica, minimizando o eliminando los efectos secundarios del hipoestrogenismo. Se han investigado una serie de terapias de soporte esteroideas y no esteroideas, como son: estrógenos con o sin progestágenos, progestágenos solos (acetato de medroxiprogesterona, noretindrona), bifosfonatos orgánicos con o sin progestágenos.

Noretindrona sola (la medroxiprogesterona sola no ha probado ser promisorio en el contexto de la endometriosis (42) (Nivel de evidencia IV).

Edmons (1994), en un estudio prospectivo aleatorio encontró que 25 µg 2/semana de 17-beta estradiol en parche asociado a 5 mg/día de medroxiprogesterona acetato disminuyeron significativamente los efectos vasomotores del análogo, sin disminuir su efecto sobre los implantes endometriósicos. Aún cuando se observó una disminución del 50% en la pérdida de la masa ósea con respecto al grupo tratado solo con la goserelina, ninguno de los dos grupos alcanzo los niveles de densidad ósea pretratamiento después de los seis meses de seguimiento.

La terapia de soporte reduce significativamente los efectos adversos del tratamiento con a-GnRH, sin detrimento de la eficacia para tratar la endometriosis. Al mismo tiempo se redujo el puntaje de la clasificación de la AFS, el dolor, los fogages y la pérdida de la libido (43) (Nivel de evidencia II).

Si se complementa el tratamiento con a-GnRH de depósito, bien sea con bajas dosis de noretindrona y etidronato sódico o altas dosis de noretindrona sola se reducen eficazmente el dolor y la extensión de los implantes asociados a la endometriosis durante un tratamiento de 48 semanas. Se mantiene un estado de hipoestrogenismo persistente y no se notan cambios en la densidad mineral ósea.

Además, los síntomas vasomotores, cambios en el perfil lipídico y

ganancia de peso, se minimizaron usando dosis bajas de noretindrona. Por lo tanto la adición de etidronato de sodio cíclico y bajas dosis de noretindrona a la a-GnRH de depósito puede representar un enfoque ideal para las pacientes refractarias que requieran manejo prolongado de la endometriosis suministrando un tratamiento eficaz y más aceptable a las pacientes (44) (Nivel de evidencia III.1).

Noretindrona 5 mg 2/día, previene completamente la pérdida ósea y resulta en una ganancia de densidad mineral ósea de 1.6% por año de tratamiento, comparado con una pérdida del 5% en dos años con placebo en postmenopáusicas. Similarmente, el acetato de medroxiprogesterona 10 a 15 mg/día aumenta la masa ósea en cerca de 4% después de un año comparado con 6-7% de pérdida ósea en grupo de mujeres no tratadas. La dosis de acetato de medroxiprogesterona usada para tratar la endometriosis es de 30 a 50 mg diarios y la ganancia de hueso es aún mayor que el 4% que se obtiene con 10 a 15 mg diarios (40) (Nivel de evidencia IV).

El enfoque clínico para prevenir la pérdida de hueso durante el tratamiento con a-GnRH debe incluir :

1. Selección de las pacientes con bajo riesgo de osteoporosis.
2. Selección juiciosa de agentes para tratar la endometriosis.
3. Cambios en el comportamiento y estilo de vida (fumar, café, ingestión de calcio, dieta, ejercicio).
4. Terapia con varias drogas simultáneas para neutralizar el efecto de la depleción ósea.

Las mujeres con alto riesgo de desarrollar osteoporosis se caracterizan por:

1. Historia familiar.
2. Reducción de la relación peso estatura (delgadas).
3. Fumadoras, tomadoras de café y alcohol.
4. Bajo consumo de calcio (menos de 800 mg/día).

Para prevenir la pérdida ósea por el empleo de a-GnRH, no se recomiendan las drogas que habitualmente se usan para el tratamiento de la osteoporosis, como la calcitonina, etidronato y fluride (40) (Nivel de Evidencia IV).

ANEXO 1

CLASIFICACION REVISADA PARA LA ENDOMETRIOSIS - 1996 SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRM)

Nombre del paciente _____ Fecha _____
 Estado I (mínimo) 1-5
 Estado II (leve) 6-15 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Estado III (moderado) 16-40 Tratamiento recomendado _____
 Estado IV (severo) >40 _____
 Total _____ Pronóstico _____

ENDOMETRIOSIS		<1 CM	1-3 CM	>3 CM
	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	2	4	6
D	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
I	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
OBLITERACION FONDO DE SACO POSTERIOR	PARCIAL	4		40
	COMPLETA			40
ADHERENCIAS		<1/3 COMPROMISO	1/3-2/3 COMPROMISO	>x2/3 COMPROMISO
D	TENUES	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
I	TENUES	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
D	TENUES	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
I	TENUES	1	2	4
	DENSAS	4	8	16

* Si el extremo fimbriado de la trompa uterina está completamente comprometido, cambie la asignación de puntaje a 16
 Anote la apariencia de los tipos de implantes superficiales como [(R), rojo, rojo-rosado, en llamas, implantes vesiculares, vesículas transparentes], Blanco [(B), opacas, defectos peritoneales, amarillo-café o negro (N), depósitos de hemosiderina, azul]. Anote el porcentaje del total como R_%, B_% y N%. El total debe ser igual a 100%.

Endometriosis Adicional _____

Patología Asociada _____

I Para usarse con las trompas y ovarios normales



D **I** Para usarse con las trompas y ovarios normales



EJEMPLOS & PAUTAS

ESTADO I (MINIMO)



PERITONEO	
Implantes superficiales	1-3 cm 2
OVARIO DERECHO	
Superficial	<1 cm 1
Adherencias tenues	< 1/3 1
PUNTAJE TOTAL	4

ESTADO II (LEVE)



PERITONEO	
Implantes Profundos	> 3 cm 6
OVARIO DERECHO	
Implantes superficiales	<1 cm 1
Adherencias tenues	< 1/3 1
OVARIO IZQUIERDO	
Implantes superficiales	< cm 1
PUNTAJE TOTAL	9

ESTADO III (MODERADO)



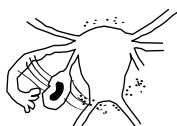
PERITONEO	
Implantes profundos	>3cm 6
FONDO DE SACO	
Obliteración parcial	4
OVARIO IZQUIERDO	
Implantes profundos	1-3 cm 16
PUNTAJE TOTAL	26

ESTADO III (MODERADO)



PERITONEO	
Implantes superficiales	>3cm 4
TROMPA DERECHA	
Adherencias tenues	<1/3 1
OVARIO DERECHO	
Adherencias tenues	<1/3 1
TROMPA IZQUIERDA	
Adherencias densas	<1/3 16*
OVARIO IZQUIERDO	
Implantes profundos	<1cm 4
Adherencias densas	<1/3 4
PUNTAJE TOTAL	30

ESTADO IV (SEVERO)



PERITONEO	
Implantes superficiales	> 3 cm 4
OVARIO IZQUIERDO	
Implantes profundos	1-3 cm 32**
Adherencias densas	< 1/3 8**
TROMPA IZQUIERDA	
Adherencias densas	< 1/3 8**
PUNTAJE TOTAL	52

* Puntaje asignado cambia a 16
 ** Se dobla el puntaje asignado

ESTADO IV (SEVERO)



PERITONEO	
Implantes profundos	> 3cm 6
FONDO DE SACO	
Completa obliteración	40
OVARIO DERECHO	
Implantes profundos	1-3 cm 16
Adherencias densas	< 1/3 4
TROMPA IZQUIERDA	
Adherencias densas	> 2/3 16
OVARIO IZQUIERDO	
Implantes profundos	1-3 cm 16
Adherencias densas	> 2/3 16
PUNTAJE TOTAL	114

La determinación del estado o grado del compromiso endometriótico está basado en un sistema de puntuación. La distribución de los puntos ha sido determinada arbitrariamente y puede requerir una revisión posterior o reevaluación a medida que aumenta el conocimiento de la enfermedad.

Para asegurar una completa evaluación, se recomienda hacer la inspección de la pelvis siguiendo la dirección de las agujas del reloj. El número, tamaño y localización de los implantes endometrióticos, así como los endometriomas, placas y/o adherencias deben ser anotados. Por ejemplo, cinco implantes superficiales separados sobre el peritoneo (total 2.5 cm) se les podrían asignar 2 puntos. (La superficie del útero se debe considerar como peritoneo). La severidad de la endometriosis o de las adherencias debe ser valorada con el puntaje más alto solamente para el peritoneo, ovario, trompas o fondo de saco. Por ejemplo, a un implante superficial de 4 cm y un implante profundo de 2 cm en el peritoneo se le debe dar un puntaje

de 6 (no 8). A un endometrioma profundo del ovario de 4 cm asociado con una enfermedad superficial de más de 3 cm debe calificarse como 20 (no 24). En aquellas pacientes con un solo anexo los puntos otorgados a la enfermedad del ovario y trompa que quedan, deben ser multiplicados por dos. Los puntos asignados* deben ser subrayados y totalizados. La sumatoria de puntos indica el estado de la enfermedad (mínima, leve, moderada o severa).

La presencia de endometriosis en el intestino, el tracto urinario, las trompas de Falopio, la vagina, el cervix, la piel, etc., deben anotarse como "ENDOMETRIOSIS ADICIONAL". Otras patologías tales como oclusión tubárica, leiomiomatosis, anomalías uterinas, etc. deben ser anotadas como "PATOLOGIA ASOCIADA". Toda patología debe ser descrita tan específicamente como sea posible en el diagrama de los órganos pélvicos y se deben anotar los medios de diagnóstico: laparoscopia o laparotomía.

**SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA
 CLASIFICACION REVISADA DE ASRM: 1996**

**TRATAMIENTO MEDICO DE LA ENDOMETRIOSIS
CUESTIONARIO DIRIGIDO**

A. Respuesta al tratamiento

Síntomas pélvicos

Dolor pélvico:	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Dispareunia :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Dismenorrea :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Hallazgos al examen físico				

Sensibilidad pélvica:	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Induración pélvica :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Puntaje total subjetivo: ()				

B. Efectos farmacológicos

Sequedad vaginal :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Depresión :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Acné :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Piel o cabello grasoso :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Hirsutismo :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Edema de tobillos :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Dolor de cabeza :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Cambios en el ánimo :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Cambios en la voz :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Oleadas de calor :	Ninguna (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Cambios en la libido :	Aumento (1)	Sin cambio (2)	Disminución (3)	
Cambios en el tamaño de las mamas :	Aumento (1)	Sin cambio (2)	Disminución (3)	
Puntaje total de los efectos farmacológicos : ()				

BIBLIOGRAFIA

1. The American Society for Reproductive Medicine. (ASRM). Revised Classification of Endometriosis : 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21
2. Doberl A, Bergqvist A, Jeppson S, Koskimies AI, Ronnberg L, Segerbrand E, et al Regression of endometriosis following shorter treatment with, or lower dose of danazol. *Acta obstet Gynaecol Scand Suppl*; 123: 5108, 1984.
3. Redwine DB Laparoscopic Hysterectomy for extensive Endometriosis. in *Laparoscopic Hysterectomy. and Pelvic Floor Reconstruction*. Edited by C. Y. Liu. Blackwell Science Inc 1996.
4. Buttram VC. Conservative surgery for endometriosis in the infertile female : A study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil* 31 : 117, 1979.
5. Hasson HM. Incidence of Endometriosis in diagnostic Laparoscopy. *J Reprod Med* 1976; 16 : 135-138
6. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a Laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982 ;38 : 667-672
7. Drake TS, Grunert GM. The unsuspected pelvic factor in the infertility investigation. *Fertil Steril* 1980; 34: 27-31.
8. Verkauf BS. Incidence, symptoms and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Florida M a* 1987; 74: 671-675.
9. Koninckx PR. Endométriose profonde: diagnostic, treatment et complications. *Ref Gyn Obst* 1995; 3: 170-180.
10. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hun Reprod* 1991; 6: 544-549.
11. Guerreiro S, Ajossa S et cols. Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma.. *Obstetrics and gynecology*. Volume 88 Number 3 September 1.996
12. Brosens, I A. New principles in the management of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; Supplementum 159:18-21
13. Lu PY. Endometriosis: Current Management. Subject review. *Mayo clin proc*. Mayo 1.995. Volume 70
14. Adamson, GD, Hurd. SJ et cols. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better?. *Fertility and sterility* Volume 59. Number 1 January 1993
15. Sutton, C.J.G., Ewen S.P., Whitelaw, N, Haines, P. Prospective, reandomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, adm moderable endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696-700
16. Tulandi, T., Mouchawar, M. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy in women with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 790-791
17. Fayez, J.A., Vogel, M.F. Comparison of Different Treatment Methods of Endometriomas by Laparoscopy: *Obstet Gynecol* 1991; 78 : 660-665
18. Bateman. BG, Kolp. LA, and Mill S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertility and sterility* Volume 62. Number 4. October 1994
19. Malinak, L .R. Surgical Treatment and adjunct therapy of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 1993; 40 (Suppl) S43-S47

20. Witt, B.R., Barad D.H. Management of endometriosis in women older than 40 years of age; *Obstet Gynecol Clinics of N.A.* 1993; 20:349-63
21. Donnez, J., Clerckx, N.F. Casanas -Roux, F.; Gillerot, S.S. Advanced endoscopic techniques used in dysfunctional bleeding, fibroids and endometriosis, and the role of a-GnRH treatment. *Br. J. Obstet-Gynecol* 1994; 101, suppl 10: 2-9
22. Adamson, G.D. and Pasta, D.J. Surgical treatment of endometriosis –associated infertility: Meta – analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488 – 505.
23. Thomas, E.J., Combining medical and surgical treatment for endometriosis : the best of both worlds ?. *BR.J Obstet Gynecol* 1992; 99, suppl 7 : 5-8
24. Revelli A, Modotti M, et al. Recurrent endometriosis : a review of biological and clinical aspects. *Obstetrical and gynecological survey.* Number 10. 1995
25. Dawood M.Y. Impact of medical treatment of endometriosis on bone mass. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 674 –84.
26. Seibel, M.M., Berger, M.J., Weinstein, F.G., Taymor, M.L. The effectiveness of danazol on subsequent fertility in minimal endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 38: 534 - 7
27. Kauppila, A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 324 – 336.
28. Wright,S., Valdes, C.T., Dunn,R.C., Franklin, R.R. Short term lupron or danazol therapy for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 504 – 7.
29. Hull M.E., Moghissi K.S., Magyar, D.F., Hayes, M.F. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40 –4.
30. Versellini *Am J. Obstet* 1996; 175 :396-401
31. Berga, S.L., A skeleton in the closet ? Bone health and therapy form endometriosis revisited. *Fertil Steril* 1996; 65 : 702-3
32. Tummon, I.S., Pepping, M.E., Binor, Z., Radwanska, M.D., Domowski, W.P. A randomized prospective comparison of endocrine changes induced with intranasal leuprolide or danazol for treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 390 – 4.
33. Hickok, L.R., Burry, K.A., Cohen, N.L., Moore,D.E., Dahl, K.D., Soules, M.R. Medical treatment of endometriosis: a comparison of the suppressive effects of danazol and nafarelin on reproductive hormones. *Fertil Steril* 1991; 56: 622 – 7.
34. Shaw R.W. Zoladex Endometriosis Study Team. An open randomized comparative study of the effects of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 265 – 72.
35. Sakata, M., Ohtsuka, S., Kurachi, H., Miyake, A., Terakawa, N., Tanizawa, O. The hypothalamic – pituitary – ovarian axis in patients with endometriosis is suppressed by leuprolide acetate but no by danazol. *Fertil Steril* 1994; 61: 432 – 7.
36. Wheeler, J.M., Knittle, J.D., Miller, J.D., for the Lupron Endometriosis Study Group. Depot leuprolide acetate versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis: a multicenter, double - blind randomized clinical trial. II Assessment of safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 26 – 33.
37. Bruce, R., Lees, B., Whitcroft, S.I. J., McSweeney, G., Shaw, R.W., Stevenson, J.C. Changes in body composition with danazol therapy. *Fertil Steril* 1991; 50: 574 – 6.
38. Telimaa, S., Penttila, I., Puolakka, J., Ronnberg, L., Kauppilla, A. Circulating lipid and lipoprotein concentrations during danazol and high – dose medroxyprogesterone acetate therapy of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 52: 31 – 5.

39. Matta, W.H., Shaw, R.W., Hesp, K.R., Katz, D. Hypogonadism induced by luteinizing hormone – releasing agonist analogues: effects on bone density of premenopausal women. *Br Med J* 1987; 294: 1523 – 4.
40. Dawood, M.Y., Ramos, J., Khan – Dawood, F.S. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertil Steril* 1995; 63: 1177 – 83.
41. Dodin S, Lemay A, Maheux R, Dumont M, Turcot – Lemay L. Bone Mass in Endometriosis Patients Treated with GnRH Agonist Implant or Danazol. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 410 – 415.
42. Adashi-EY Long -term a-GnRH Therapy : the evolving issue of steroidal “add-back” paradigms *Hum-Reprod.* 1994; 7 :1380-97
43. Edmonds DK, Howell R. Can hormone replacement therapy be used during medical therapy of endometriosis? *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 24-26.
44. Surrey, E.S., Voigt, B., Fournet, N., Judd, H.L. Prolonged gonatotropin – releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low – dose northindrone “add–back” therapy. *Fertil Steril* 1995; 63: 747 – 55.
45. Namnoum, A. B; Hickman T.N, Goodman, S.B; Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64 :898-902
46. Takahashi, K., Okada, S. et al. Diagnosis of pelvic endometriosis by magnetic resonance imaging using «Fat-saturation technique. *Fertil Steril* 1994, 62 (5)
47. Wheeler, J.M., Knittle, J.D., Miller, J.D., Depot Leuprolide versus danazol in treatment of women with syntomatic endometriosis. II Assesment of Safety. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1993: 169: 26-33
48. Vercellini, P., Vendola, N., Trespidi, L., Et al a-GnRH versus a low dose oral contraceptive por pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil steril* 1993; 60: 75-9
49. Woodworth, S. H., Pridham, D. D., Cook, C.L., et al. Endometriosis after neosalpin gostomy. *Am. J., Obstet Gynecol* 1994; 170: 1373-4