

# ENDOMETRIOSIS

PREVENCIÓN

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO



FONDO  
EDITORIAL  
COMUNICACIONAL





# ENDOMETRIOSIS

PREVENCIÓN

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

Jorge Zapata García  
Adolfo F. Rechkemmer  
José Negrón Rodríguez  
Paul Ramos Barrientos  
Julio Brito Hurtado  
Karl Ygor Pérez Solf  
Alfredo Celis López  
Henry Tito Añamuro  
Esperanza Torres Arones  
Iván Quirós

# ENDOMETRIOSIS

## **Autores**

Jorge Zapata García  
Adolfo F. Rechkemmer  
José Negrón Rodríguez  
Paul Ramos Barrientos  
Julio Brito Hurtado  
Karl Ygor Pérez Solf  
Alfredo Celis López  
Henry Tito Añamuro  
Esperanza Torres Arones  
Iván Quirós

## **Editado por:**

© **Colegio Médico del Perú**  
**Fondo Editorial Comunicacional**  
Malecón Armendáriz 791, Miraflores, Lima 18, Perú.  
Teléfono: 213 1400 Anexo: 2601  
[www.cmp.org.pe](http://www.cmp.org.pe)

## **Revisión de estilo**

Beatriz E. Gonzales La Rosa

ISBN: 978-612-49441-1-6

Hecho el Depósito Legal en el Biblioteca Nacional N° 2023-10356

## **Diseño y Diagramación**

Impresión Arte Perú SAC

## **Impresión**

Impresión Arte Perú SAC  
Jr. General Orbegoso 249 - Breña  
999698361 - 998738077  
[contacto@impresionarteperu.com](mailto:contacto@impresionarteperu.com)  
Octubre 2023

Primera edición, Lima, Perú, octubre de 2023

Tiraje: 500 ejemplares

Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio reprográfico o informático, so pena de las sanciones previstas en la ley.



## COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL Período 2022-2024

Decano	: Dr. José Raúl Urquizo Aréstegui
Vicedecano	: Dr. Alfredo Alonso Celis López
Secretaria del Interior	: Dra. Wilda Cecilia Silva Rojas
Secretario del Exterior	: Dr. Víctor Leonel Llacsa Saravia
Tesorero	: Dr. Wilder Alberto Díaz Correa
Vocales	: Dr. Herminio Renán Hernández Díaz Dra. Amelia Cerrate Ángeles Dr. César Augusto Portella Díaz Dr. Leslie Marcial Soto Arquiñigo
Accesitarias	: Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro Dra. Milagros Dalila Sánchez Torrejón

## CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

Dra. Elena Victoria Rios De Edwards	CONSEJO REGIONAL I LA LIBERTAD
Dr. Miguel Ángel Pinedo Saboya	CONSEJO REGIONAL II IQUITOS
Dr. Ildauro Aguirre Sosa	CONSEJO REGIONAL III LIMA
Dra. Armida Concepcion Rojas Dávila De Izaguirre	CONSEJO REGIONAL IV HUANCAYO
Dr. Antony Gustavo Tohalino Meza	CONSEJO REGIONAL V AREQUIPA
Dra. Eliana Janette Ojeda Lazo	CONSEJO REGIONAL VI CUSCO
Dr. Christian Yuri Requena Palacios	CONSEJO REGIONAL VII PIURA
Dr. Ronald Jimmy Agüero Acuña	CONSEJO REGIONAL VIII CHICLAYO
Dr. Luis Felipe Muñante Aparcana	CONSEJO REGIONAL IX ICA
Dr. Andrei Alekseevich Kochubei Hurtado	CONSEJO REGIONAL X HUÁNUCO
Dr. Alberto Fernando Del Valle Espejo	CONSEJO REGIONAL XI HUARAZ
Dr. Jorge Eliseo López Claros	CONSEJO REGIONAL XII TACNA
Dr. Carlos Abelardo Morales Hernández	CONSEJO REGIONAL XIII PUCALLPA
Dr. Carlos Alberto Neira Ortega	CONSEJO REGIONAL XIV PUNO
Dr. Efraín Salazar Tito	CONSEJO REGIONAL XV SAN MARTÍN
Dr. Waldo Franz López Gutiérrez	CONSEJO REGIONAL XVI AYACUCHO
Dra. Patricia Isabel Ocampo Quito	CONSEJO REGIONAL XVII CAJAMARCA
Dr. Luis Alberto Ortiz Pilco	CONSEJO REGIONAL XVIII CALLAO
Dr. Carlos Humberto Quiroz Urquizo	CONSEJO REGIONAL XIX CHIMBOTE
Dr. Manuel Alejandro Pomazongo Goyas	CONSEJO REGIONAL XX PASCO
Dr. Giancarlo Urquizo Pereira	CONSEJO REGIONAL XXI MOQUEGUA
Dr. José Luis Osorio Ticona	CONSEJO REGIONAL XXII APURÍMAC
Dra. Lourdes Liliana Feijoo Oyola	CONSEJO REGIONAL XXIII TUMBES
Dr. Lino Elmer Rodríguez Julcamanyan	CONSEJO REGIONAL XXIV HUANCAVELICA
Dr. Jorge Arturo La Torre y Jiménez	CONSEJO REGIONAL XXV AMAZONAS
Dr. Elard Arturo Castor Cáceres	CONSEJO REGIONAL XXVI MADRE DE DIOS
Dr. Juan Carlos Nicho Viru	CONSEJO REGIONAL XXVII LIMA PROVINCIAS

# FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL - FEC

## **Dr. OSCAR PAMO REYNA**

Director del FEC

Médico Internista Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Miembro del FEC

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Académico de número, Academia Nacional de Medicina

## **Dr. JORGE GONZÁLEZ MENDOZA**

Médico infectólogo

Secretario del FEC

Moderador, Programa para la Monitorización de Enfermedades Emergentes (ProMED). International Society of Infectious Diseases

## **Dr. CIRO MAGUIÑA VARGAS**

Médico Infectólogo Tropicalista Dermatólogo

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Académico de número - Academia Nacional de Medicina

## **Dr. RICARDO IVÁN ÁLVAREZ CARRASCO**

Instituto Nacional Materno Perinatal

Asociación Médica Peruana de Patología Clínica

Academia Panamericana de Historia de la Medicina

Asociación de Historia de la Medicina Peruana

## **Dr. ALBERTO EMILIO ZOLEZZI FRANCIS**

Director Comité Editorial y miembro del FEC

Médico Gastroenterólogo

Hospital Nacional María Auxiliadora

Universidad Ricardo Palma

## **Dr. HORACIO VARGAS MURGA**

Médico Psiquiatra

Docente Principal de la UPCH

Médico Asistente

Instituto Nacional de Salud Mental

“Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”

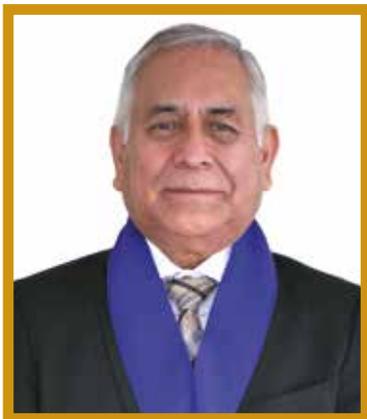
# Presentación del CMP

El Comité Directivo del Fondo Editorial Comunicacional (FEC) ha decidido auspiciar y financiar la primera edición de ENDOMETRIOSIS, de los autores Jorge Zapata García, Adolfo F. Rechkemmer, José Negrón Rodríguez, Paul Ramos Barrientos, Julio Brito Hurtado, Karl Ygor Pérez Solf, Alfredo Celis López, Henry Tito Añamuro, Esperanza Torres Arones e Iván Quirós, obra que no solo cumple con los requisitos de calidad, pertinencia, oportunidad, equidad y respeto que consagran nuestro reglamento, sino que aborda un tema de interés en el quehacer médico diario, vivencias y otros aspectos de la salud.

Esta edición de ENDOMETRIOSIS, tiene 202 páginas.

El decano y el director general del FEC/CMP felicitan a los autores por la claridad y calidad del contenido del tema presentado. Con esta nueva publicación, el CMP cumple con el deber histórico de colaborar con la difusión del conocimiento, en la era que estamos viviendo, difusión que es fundamental para el desarrollo del individuo y de la sociedad.

Miraflores, octubre de 2023



**Dr. Raúl Urquizo Aréstegui**  
Decano Nacional del CMP  
2022-2024



**Dr. Oscar Pamo**  
Director del Fondo Editorial  
Comunicacional CMP

# Agradecimientos

A las pacientes afectadas por la endometriosis por motivar e inspirar la publicación y difusión del presente libro.

Gracias especiales a los colegas autores de los capítulos de este libro, que son líderes reconocidos en el campo de la endometriosis en sus propias áreas temáticas.

Al Dr. Pedro Saona Ugarte, Médico Ginecólogo. Decano de la facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia a quien debemos la publicación del Prólogo.

Al Fondo Editorial y Comunicacional del Colegio Médico del Perú. FEC – CMP, a sus directivos, en cuyo periodo se hizo posible la publicación de nuestro Libro, gracias por apoyar nuestra visión!

¡También queremos agradecer a nuestras familias por su apoyo, comprensión e identificación con nuestra misión!

## Visión

Este libro sobre endometriosis, dirigido a Profesionales de la Salud en los tres niveles de atención, complejidad y resolución, con énfasis a la referencia, contra referencia e investigación, se convertirá en una herramienta actualizada y útil para el abordaje de esta enfermedad en nuestro país.

## Declaración

Sin fines de lucro  
Sin conflictos de interés

# Prólogo

Es un honor haber recibido la invitación para escribir el prólogo del libro “Endometriosis”, cuyos editores los doctores Jorge Zapata, Adolfo Rechkemer y José Negrón han logrado, junto con otros 7 especialistas en esta enfermedad, redactar este minucioso trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de tan enigmática enfermedad, la endometriosis y adenomiosis.

A lo largo de 11 didácticos capítulos los autores presentan la más actualizada información basada en evidencia con el aporte personal de sus experiencias, lo que enriquece el aporte al conocimiento.

Es de resaltar el enfoque diagnóstico que, de estar basado durante muchos años en la identificación de las típicas imágenes visibles por laparoscopia y confirmada por histopatología, se propone un cambio promoviendo más bien una visión basada en la sintomatología, con el objetivo de iniciar tempranamente algún tratamiento que pueda mejorar la calidad de vida de la mujer y disminuir complicaciones a largo plazo. Para la clasificación y estadiaje de la enfermedad, por muchos años difícil de estandarizar, los autores describen la clasificación propuesta por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), ENZIAN, que resalta la importancia de la endometriosis profunda. Se hace énfasis en el apoyo de los exámenes por imágenes para el diagnóstico, presentando una minuciosa descripción de las técnicas de ultrasonido de alta resolución y resonancia magnética nuclear de pelvis con la respectiva sensibilidad y especificidad para los diferentes fenotipos de endometriosis.

El manejo de dolor es abordado describiendo las alternativas de tratamiento médico y quirúrgico. Se propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos y los tratamientos hormonales como de primera elección, sin embargo, se sustenta en qué circunstancias se debe considerar la cirugía, sobre todo en pacientes con dolor moderado o severo e identificación de lesiones por ultrasonido y RMN. Se remarca la importancia de un meticuloso plan preoperatorio y un adecuado consentimiento informado dadas las posibles complicaciones en endometriosis profunda.

El capítulo de endometriosis e infertilidad desarrolla extensamente esta asociación explicando las diversas formas como puede afectarse la capacidad reproductiva, en base a teorías genética, epigenética, bioquímica, inmunológica, endocrina o una combinación de ellas. Se propone el uso del índice de fertilidad en endometriosis (EFI) en pacientes sometidas a cirugía para realizar una consejería basada en evidencia que permita la mejor recomendación de fertilidad post cirugía.

Un problema no resuelto en el manejo de endometriosis viene a ser la recurrencia de la enfermedad. Se describe la probabilidad que esta ocurra de acuerdo con sus diferentes

localizaciones, esboza teorías de porque se produciría, la importancia del tratamiento adyuvante post cirugía y la posibilidad de encontrar algún biomarcador como elemento que ayude en el diagnóstico y seguimiento.

La endometriosis en los extremos de la vida crea dificultades en su diagnóstico y tratamiento. En la adolescencia, retrasar su evaluación puede afectar la calidad de vida y el futuro reproductivo de la joven. Se enfatiza la importancia de no diferir la laparoscopia si se identifican hallazgos en los estudios de imágenes o si el dolor persiste luego de unos meses de tratamiento médico. En la mujer en la edad media de la vida se describen algunas consecuencias del tratamiento de endometriosis como puede ser la menopausia quirúrgica y sus implicancias en la salud de la mujer, el impacto de la necesidad de tratamiento hormonal y como puede este influir en la recurrencia de la endometriosis o aparición de malignidades.

El séptimo capítulo aborda el tema de la endometriosis extra pélvica, las localizaciones más frecuentes su etiopatogenia y tratamiento. No siendo muy frecuente, sin embargo, se expone la importancia de la sospecha clínica en mujeres con síntomas cíclicos que coinciden con la catamenia, y la ayuda de los exámenes auxiliares de elección según la localización de la enfermedad. Por otro lado, el hallazgo de endometriosis silente o asintomática plantea un dilema con relación a la necesidad de tratar a estas pacientes teniendo en consideración la posibilidad de progresión de la enfermedad y el costo y riesgos de los tratamientos médico o quirúrgico.

Prevención primaria, referida como acciones destinadas a evitar una enfermedad, requiere comprender la etiología y patogenia de esta. El capítulo noveno esboza las dificultades que existen para indicar medidas efectivas para prevenir la endometriosis y recomienda una prevención secundaria corrigiendo factores de riesgo de endometriosis que sean modificables.

En el décimo capítulo se presenta información de un tema controversial, la posible asociación de endometriosis con algunos tipos de cáncer ya sea por la misma enfermedad o por su tratamiento. El último capítulo presenta una revisión de adenomiosis, se describen las características del examen uterino con ultrasonido transvaginal de alta resolución identificando imágenes que se consideran típicas de esta patología, y como además la elastografía puede incrementar la sensibilidad del examen. Con relación al tratamiento presenta dos alternativas terapéuticas conservadoras de reciente introducción, el ultrasonido de alta intensidad y la embolización de arterias uterinas, describiendo en ambos casos una mejoría de la sintomatología.

Por lo mencionado en esta breve descripción, el libro endometriosis: prevención, diagnóstico y tratamiento, es una puesta al día muy útil para todo profesional que se ocupa de la salud de las mujeres, y en ese sentido considero es un aporte importante para la mejora de la calidad de vida de las mujeres que padecen de esta patología.

### **Dr. Pedro Saona Ugarte, Médico Ginecólogo**

Decano de la facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

# Prefacio

Endometriosis significa tejido similar al endometrio fuera del útero, que, no siendo una enfermedad maligna, depende de hormonas y está vinculada a procesos inflamatorios, crónicos, incapacitantes y de alto costo. Sus principales manifestaciones son dolor crónico, infertilidad y afectación de la calidad de vida.

En el año 2014 fundamos la Asociación Peruana de Endometriosis APEndo, con el lema de “hacer visible lo invisible”, desarrollamos diversas actividades para profesionales de la salud y afectadas. Haciendo una epicrisis de este periodo, poco hemos avanzado en la difusión y práctica de conceptos y recomendaciones en los tres niveles en salud de atención, complejidad y resolución. Para nuestras afectadas por la endometriosis no se han establecido canales de acceso para la prevención y tratamiento médico y quirúrgico, por medio de unidades especializadas a nivel privado y mucho menos público. Siendo la endometriosis, la adenomiosis y miomatosis, enfermedades vinculadas en un alto porcentaje; aun sus orígenes son desconocidos. En ese contexto las teorías y por tanto el manejo son múltiples.

La medicina y cirugía basada en evidencias acuden asertivamente para la ESTANDARIZACIÓN DIAGNÓSTICA y la SISTEMATIZACIÓN TERAPÉUTICA de la Endometriosis y padecimientos vinculados.

A inicios del año 2022 la European Society of Human Reproduction and Embriology, ESHRE, actualiza la guía Endometriosis en inglés, planteando recomendaciones basadas en evidencias y abriendo perspectivas de investigación, ello nos motivó a la creación del Grupo de Estudio sobre endometriosis, EndoGE (2022) en nuestro país. Consideramos que esta gran aproximación a la endometriosis debe ser difundida, por lo que decidimos publicar el presente Libro en español. Encargados de la adaptación en términos de trabajo – investigación – innovación, seguimos el esquema de los diez capítulos a los que hemos añadido nuestras experiencias y apéndices. Los encargados son notables profesionales de la salud de nuestro medio e internacionales.

Tenemos mucho que agradecer. A nuestras pacientes por motivar el estudio e investigación, a quienes felicitamos la gestión y logro de la Ley Endometriosis N° 31868, cuya implementación esperamos contribuir con el presente Libro.



**Jorge Zapata García. Editor**

# Editores

**Autores. Grupo de Estudio de la endometriosis. EndoGE. Perú.**



Dr. Jorge Zapata García

Médico gineco-obstetra. Maestro en Medicina UPCH.

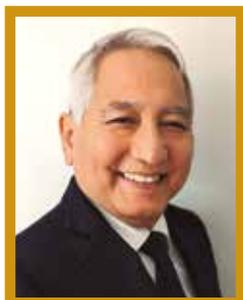
Miembro Titular de la SPOG. Miembro Fundador de las Sociedades Peruanas del Climaterio, Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología, Asociación Peruana de Endometriosis. Ex Miembro de los Consejos Directivos de la S. P. de Fertilidad Matrimonial y de la S. P. de Endoscopia Ginecológica. Pasantía en la C. U. de Navarra y Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. Ex jefe del Dpto. de Obstetricia y Ginecología del H.C.FAP. Miembro activo de AAGL. USA.



Dr. Adolfo F. Rechkemmer

Médico gineco-obstetra. Doctor en Medicina. Profesor Principal de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Expresidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología y de la Sociedad Peruana de Fertilidad. Maestro Latinoamericano de la Ginecología y Obstetricia (FLASOG).

Fellow de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Académico de Número de la Academia Peruana de Cirugía.

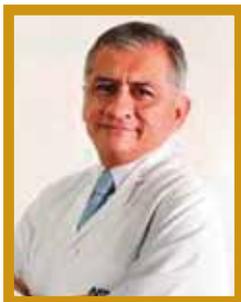


Dr. Jose Negrón Rodríguez

Ginecólogo pre y post grado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, Perú.

Experto en Cirugía Ginecológica y Reproductiva.

Director del Centro de Endometriosis y Dolor Pélvico Lima-Perú



## Dr. Paul Ramos Barrientos

Magíster en Medicina por la Universidad Peruana Cayetano Heredia Especialista en Ginecología y Obstetricia por la Universidad Peruana Cayetano Heredia - Fellow del American College of Obstetricians and Gynecologists - Miembro Fundador Asociación Peruana de Endometriosis - Profesor Facultad de Medicina de la Universidad de Piura - Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva - Miembro de AAGL - Miembro SOPEG.



## Dr. Julio Brito Hurtado

Médico cirujano de la Universidad Central de Venezuela. Postgrado en ginecología y obstetricia de la Universidad Central de Venezuela. Postgrado de Perinatología/Medicina Materno Fetal de la Universidad Central de Venezuela. Miembro fundador y ex-coordinador docente del postgrado de medicina materno fetal de la Universidad Central de Venezuela con sede en la Maternidad Concepción Palacios de Caracas. Miembro titular de la Sociedad Venezolana de ginecología y obstetricia de Venezuela, de la asociación Venezolana de Ultrasonido en Medicina (AVUM), de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y ginecología (FLASOG) y de la Federación Interacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Miembro de la Sociedad Iberoamericana de Endoscopia Ginecológica e Imagenología. Médico colegiado en Perú número 79916. Médico con registro nacional de especialista en Perú número 33055. Médico de referencia para ultrasonidos obstétricos y ginecológicos avanzados en la Unidad de ecografía de la Clínica Ricardo Palma, Clínica Santa Isabel y Clínica Montesur de Lima.



## Dr. Karl Ygor Pérez Solf

Profesor asociado Facultad de Medicina \*Alberto Hurtado\*\* UPCH.

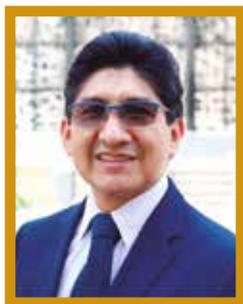
Coordinador Diplomado de Endocrinología Ginecológica y Fertilidad UPCH. Staff Servicio Reproducción Humana Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Staff Centro de fertilidad y Reproducción Asistida CEFRA.



## Dr. Alfredo Celis López

Médico Gineco Obstetra

- Médico Asistente Clínica Angloamericana
- Profesor Asociado de la UNMSM
- Past Presidente de la Sociedad Peruana de Gineco- Obstetricia
- Past presidente de la Sociedad Peruana de Fertilidad
- Past presidente del Comité de Cirugía Mínimamente Invasiva de la FLASOG
- Maestro Latinoamericano de obstetricia y Ginecología FLASOG
- Vocal del Comité de Ética y Deontología CMP (2020-21)
- Vicedecano del Colegio Médico del Perú.



## Dr. Henry Tito Añamuro

Médico Radiólogo , formado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins ESSALUD, Univ. Mayor de San Marcos, con varios años de experiencia en resonancia magnética de pelvis, enfocado en el diagnóstico de endometriosis, ha participado en diferentes ponencias relacionadas a endometriosis en sus diversas formas, actualmente laborando en el Departamento de Imagenología del Hospital Rebagliati y médico Radiólogo staff del Centro de Resonancia Magnética CEREMA, es miembro de la Asociación Peruana de Endometriosis y ENDO grupo de estudio.



## Dra. Esperanza Torres Arones

Presidenta de la Asociación Peruana de Endometriosis, APEndo. Periodo 2022 – 2023.

- Médico Asistente del Servicio de Ginecología Especializada del HNERM.
- Graduada Pre y Post grado UNMSM.
- Fellowship en Centro Nazionale de Endometriosis - Clínica Malzoni Avellino Italia.
- Post-graduada del Course of Specialization in Endometriosis and minimally invasive Gynecology. UNICID - São Paulo.
- Intership en el Servicio de Endometriosis en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de São Paulo.



## Dr. Iván Quirós

Radiólogo – Ultrasonografista. CMP 34340. RNE 18568.

Médico Cirujano - Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima Perú.

Radiólogo - Universidad San Martín de Porres, Lima Perú.

Maestría en Gestión y Docencia Universitaria - Universidad Enrique Guzmán y Valle, Lima, Perú. Certificación en Ultrasonido Diagnóstico Abdominal y GO - APCA ARDMS.

Sub-especialidad en Radiología Musculoesquelética, US Doppler, Corazón Fetal e Intervencionismo Eco-dirigido.

Director “Centro de Educación de Ultrasonido WFUMB filial Perú”.

Presidente de la Sociedad Peruana de Ultrasonido en Medicina y Biología (SPUMB). Coautor de “Guía SPUMB de Procedimientos Ecoguiados en Mama”. Coautor del libro “Diagnóstico por Ecografía Doppler - Aplicación Clínica”. Autor Principal: Dr. Hubertino Díaz. Autor de “Clasificación de las Variantes Anatómicas en la Inserción del Tendón de Aquiles y su Relevancia Clínica”.

Radiólogo Asistente en Clínica Ricardo Palma, Lima – Perú. Ponente en distintos Congresos y Cursos Nacionales e Internacionales.

# Contenido

<b>Capítulo I</b>	DIAGNÓSTICO <i>Paul Ramos Barrientos, Julio Brito Hurtado y Henry Tito Añamuro</i>	15
<b>Capítulo II</b>	TRATAMIENTO DEL DOLOR <i>Adolfo Rechkemmer P</i>	58
<b>Capítulo III</b>	ENDOMETRIOSIS Y FERTILIDAD <i>Karl Ygor Perez Solf</i>	66
<b>Capítulo IV</b>	RECURRENCIA <i>José Negrón Rodríguez</i>	90
<b>Capítulo V</b>	ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENCIA <i>Alfredo Celis López</i>	110
<b>Capítulo VI</b>	MENOPAUSIA <i>Jorge Zapata García</i>	129
<b>Capítulo VII</b>	EXTRAPÉLVICA <i>Henry Tito Añamuro</i>	144
<b>Capítulo VIII</b>	ASINTOMÁTICA <i>Iván Quirós Bazan</i>	151
<b>Capítulo IX</b>	PREVENCIÓN PRIMARIA <i>Esperanza Torres Arones</i>	160
<b>Capítulo X</b>	ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER <i>Jorge Zapata García</i>	164
<b>Capítulo XI</b>	ADENOMIOSIS <i>Jorge Zapata García</i>	169

# Capítulo I

# DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS

*Paul Ramos Barrientos*

## Introducción

---

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de epitelio similar al endometrio y/o estroma fuera del útero, generalmente con un proceso inflamatorio asociado<sup>(1)</sup> que ocasionan en la mujer dolor e infertilidad. El establecimiento y crecimiento de dicho tejido endometriósico depende de los estrógenos, por lo que se encuentra principalmente en mujeres en edad reproductiva, durante el ciclo menstrual femenino<sup>2</sup>. Por esta razón, sus consecuencias clínicas y su manejo pueden durar hasta bien entrada la posmenopausia, o incluso después de ocurrida ésta, en la paciente que recibe terapia de reemplazo hormonal con estrógenos<sup>(3)</sup>.

Se desconoce la prevalencia exacta de la endometriosis, pero las estimaciones oscilan entre el 2 y el 10 % en la población general <sup>(4,5)</sup>, y llegar hasta el 50 % en mujeres infértiles<sup>(6,7)</sup>. Hay dificultad para tener cifras definitivas de prevalencia de endometriosis, puesto que el diagnóstico definitivo es histológico, lo que sólo es posible en una cirugía.

Si bien existen pacientes con endometriosis asintomática, la mayoría de las mujeres con endometriosis son sintomáticas. El cuadro clínico caracterizado por dolor y la infertilidad, afecta no solo a las mujeres con endometriosis, sino también a sus parejas y familias. Ambas características clínicas tienen repercusiones en la calidad de vida, en una variedad de actividades que incluyen el desempeño físico, las actividades cotidianas, la vida social, la educación, el trabajo, las relaciones sexuales, salud mental y bienestar emocional <sup>(8)</sup>.

Se han documentado en varios estudios, que hay una demora de 8 a 12 años<sup>9</sup> en hacer el diagnóstico de endometriosis <sup>(10,11)</sup>. Además de la afectación en la calidad de vida, aumenta la probabilidad que la paciente tenga centralización del dolor. Los autores afirman que el retraso en el diagnóstico puede deberse a factores de la paciente como normalizar la dismenorrea o factores del médico como una baja sospecha clínica o diagnósticos equivocados, entre otros. Es necesario difundir en la población general que la dismenorrea, sobre todo la secundaria, puede ser un síntoma que esté anunciando la endometriosis, y sensibilizar a los médicos generales y especialistas sobre la prevalencia de esta enfermedad y como diagnosticarla.

## Principios al hacer un diagnóstico de endometriosis

---

Las mujeres con endometriosis, además de tener la enfermedad, se ven afectadas porque el diagnóstico llega tarde, después de terapias inadecuadas, múltiples consultas médicas, visitas a las emergencias de los establecimientos de salud, horas perdidas de trabajo o estudio <sup>(8)</sup>.

Brosens y col. analizaron la posibilidad de que el retraso en el diagnóstico podía afectar el pronóstico de la enfermedad. Para responder a esa inquietud, evaluaron el diagnóstico y la evolución de la enfermedad en pacientes adolescentes <sup>(12)</sup>. En la revisión que realizaron, encontraron que en el 60 % de las pacientes adultas con endometriosis, los síntomas comenzaron antes de que estas mujeres alcanzaran los 20 años de edad. Además, a menarquia más temprana, y dismenorrea más severa, mayor probabilidad de endometriosis profunda. Y si la paciente tiene anomalías de los conductos de Müller con obstrucción, también hay mayor probabilidad de enfermedad ovárica y de compartimento posterior. En una revisión de 7 estudios, llegaron a describir que 42 % tenía remisión de la enfermedad, 29 % evolución estacionaria, y 29 % progresión <sup>(13)</sup>. Los autores reconocen que para confirmar la progresión de enfermedad tendría que realizarse cirugías de diagnóstico y seguimiento, lo cual es poco práctico, salvo que esté justificada por un incremento de la sintomatología o un hallazgo en las imágenes que amerite cirugía. En todo caso, el concepto que resulta predominante es que el retraso en el diagnóstico se vincula con deterioro en la calidad de vida de la paciente y posiblemente un incremento de daño en su capacidad reproductiva.

El diagnóstico por laparoscopia ha sido el estándar de oro para confirmar endometriosis. Eso significa tiempo de evaluación preoperatorio, tiempo y riesgo de una cirugía, costos directos e indirectos, y además la posibilidad de que no sea endometriosis, que la biopsia salga negativa a pesar de que la apariencia era de endometriosis, o que finalmente la paciente tenga sucesivas reintervenciones. Por esa razón *el paradigma de la cirugía*

*laparoscópica para confirmar endometriosis está cambiando<sup>14</sup>. Pasar de una definición histológica a una definición clínica, abre la puerta a un enfoque diferente del diagnóstico, uno que enfatiza los síntomas y sus orígenes sobre la presencia o ausencia de lesiones, y que puede, en el futuro, ser validado por biomarcadores de enfermedad específicos y no invasivos <sup>15</sup>. La pobre correlación entre los síntomas informados y la extensión de la enfermedad encontrada en la laparoscopia ilustra aún más las limitaciones de la evaluación quirúrgica de la enfermedad <sup>15</sup>.*

Al cambiar el paradigma hacia el paciente en lugar de la lesión, hace posible que el camino hacia el diagnóstico clínico tenga el potencial de ser más inclusivo con una demora de diagnóstico reducida. De hecho, Soliman et al <sup>15</sup> informaron que el diagnóstico de endometriosis mediante métodos no quirúrgicos acortó el tiempo medio desde la primera consulta hasta el diagnóstico en comparación con el diagnóstico quirúrgico. Sin embargo, este cambio requiere metodologías de diagnóstico clínico que identifiquen con precisión la endometriosis.

Empezamos por la sospecha clínica basada en los síntomas de la paciente. A continuación, tomamos los antecedentes de importancia y terminamos con el examen físico en la primera consulta. La sintomatología es muy heterogénea, y podemos sospechar endometriosis por síntomas cíclicos relacionados con la menstruación, o por síntomas pélvicos crónicos no cíclicos que persisten a pesar de diversos tratamientos, incluidos antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios y/o antidepresivos. Si hay indicios de endometriosis al terminar la evaluación clínica, el siguiente paso será solicitar el estudio por imágenes, sean estas ecografía transvaginal o resonancia magnética <sup>17</sup>.

Los resultados de imágenes, nos permiten diagnosticar 2 de los 3 fenotipos de la endometriosis, especificando si se trata de una endometriosis ovárica o endometrioma, y/o endometriosis profunda. Una evaluación por imágenes normal, no excluye el diagnóstico de endometriosis. Ante una sintomatología muy sugestiva y pocos o ningún hallazgo en imágenes, puede considerarse el diagnóstico de endometriosis superficial u otro diagnóstico diferencial.

Si ya tenemos un diagnóstico presuntivo de endometriosis, con la finalidad de tener un enfoque integral y personalizado de la paciente, es decisivo establecer presencia o ausencia de comorbilidades y una evaluación de los componentes de calidad de vida, con la finalidad de identificar características clínicas que nos permitan realizar un enfoque multisistémico y multidisciplinario, por niveles de atención. Como parte de esta aproximación, también se incluye proyección hacia una gestación y sus previsiones, ya que se ha descrito incremento de riesgos materno-perinatales vinculados a la endometriosis <sup>18</sup>.

A través de este enfoque, podemos llegar al momento preciso para proyectar si la paciente requiere tratamiento médico y/o quirúrgico y/o tratamiento de fertilidad. Si el nivel de atención no es el idóneo, será momento de referir a la paciente.

# Síntomas y Presencia de Endometriosis

---

## Dolor

Existen diferentes tipos de dolor que pueden indicar presencia de endometriosis. Cada uno de ellos se pueden cuantificar, con una escala visual del dolor o con una escala de calificación numérica.

## Dismenorrea

La dismenorrea es la menstruación dolorosa. Es un dolor cíclico tipo cólico, que se manifiesta mensualmente en el hipogastrio. La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La dismenorrea primaria pocas veces estará relacionada a la endometriosis, a diferencia de la dismenorrea secundaria.

Se reconoce como dismenorrea primaria aquella que empieza con la menarquia, que se mantiene de las mismas características con el paso del tiempo y que no está vinculada a ninguna enfermedad subyacente. En cambio, la dismenorrea secundaria es aquella que empieza posterior a la menarquia, cuyas características de intensidad y duración se han ido incrementando con el tiempo y que se puede vincular a una enfermedad ginecológica.

La sensibilidad de la dismenorrea secundaria llega a ser entre 50-80 % y la especificidad entre 60-80 %. Esta probabilidad se eleva si se asocia a disquezia, dispareunia, disuria, entre otros <sup>[17, 19]</sup>.

## Dispareunia

La dispareunia es el dolor durante la penetración profunda en las relaciones sexuales, que puede ser más intenso en ciertas posiciones. No se le debe confundir con el dolor en el momento de la penetración, que puede originarse por un problema de lubricación, vulvodinia o vaginismo. No suele haber disminución del deseo sexual, pero sí puede llegar a interferir con la posibilidad de alcanzar el orgasmo. Si la paciente tiene dispareunia por meses o años, puede ser que empiece a tener disminución de la libido por el temor al dolor durante las relaciones sexuales.

Este síntoma suele estar ligado a la infiltración del ligamento uterosacro, tabique rectovaginal y fondo de saco posterior <sup>[17]</sup>. Su sensibilidad está entre 15-40 %, pero su especificidad entre 65 y 85 %.

## Disquezia

La disquezia es el dolor durante las deposiciones. Si el dolor es profundo, puede hacernos sospechar de compromiso del rectosigmoides, tabique rectovaginal, ligamentos útero sacros y parametrios <sup>[20]</sup>.

## Disuria

La disuria es el dolor al miccionar. Las pacientes con endometriosis vesical pueden tener síntomas de infección urinaria, con urocultivo negativo o hematuria sin causa aparente, cuando la endometriosis vesical alcanza la mucosa vesical <sup>[21]</sup>.

A continuación, compartimos una herramienta sencilla pero muy práctica para el diagnóstico y la evaluación de la paciente. Desarrollamos una escala visual de los diferentes dolores que presenta la paciente.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dismenorrea										
Dispareunia										
Disquezia										
Disuria										
Dolor Pélvico Crónico										

## Síntomas de sitios específicos

---

### Lesiones rectosigmoideas

La endometriosis profunda complica alrededor del 5 % al 12 % de los casos de endometriosis y comúnmente involucra el colon rectosigmoideo y, en menor medida, el íleon, el apéndice y el colon sigmoideo.

Las lesiones suelen afectar a la serosa y la muscular propia, pero en casos raros pueden inducir una inflamación transmural que conduce a una obstrucción intestinal.

Cuando la paciente tiene compromiso de endometriosis intestinal, puede presentar síntomas que no son específicos y, por lo tanto, el diagnóstico puede ser un desafío. Si presenta molestias intestinales (como distensión abdominal, estreñimiento o diarrea cíclica, tenesmo), sumadas a dolor pélvico crónico cíclico o acíclico, podemos estar frente a una paciente con endometriosis que incluye compromiso intestinal. Las quejas de pacientes sin síntomas suboclusivos pueden ser mal diagnosticadas como síndrome de intestino irritable. Las pacientes con síntomas oclusivos pueden ser mal diagnosticadas con otras causas de oclusión intestinal (como tumores malignos y enfermedad de Crohn). Finalmente, el diagnóstico puede ser particularmente desafiante en pacientes con endometriosis intestinal que no presentan los típicos síntomas de dolor asociados con la endometriosis <sup>[20]</sup>.

## Lesiones del tracto urinario

Se han encontrado lesiones del tracto urinario en 1 a 2 % de mujeres con endometriosis, y hasta en 20 % de las pacientes con endometriosis profunda <sup>[22]</sup>. La endometriosis vesical puede presentarse con disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical, a veces hematuria aséptica. La endometriosis ureteral suele ser asintomática, pero puede presentar dolor en el flanco, por hidronefrosis y disminución de la función renal, si es prolongada <sup>[23]</sup>.

## Lesiones de la pared abdominal anterior

Puede haber endometriosis de pared abdominal, infrecuente, reportada en pacientes que se han sometido a alguna cirugía previa, sea abdominal o pélvica. Los síntomas suelen ser de dolor cíclico y aumento del tamaño de los implantes endometriósicos durante la menstruación.

## Endometriosis torácico-diafragmática

Cuando los implantes endometriósicos involucran la cavidad torácica, pueden provocar dolor torácico o de hombro cíclico con predominio del lado derecho, además de hemoptisis y neumotórax.

## Neuropelveología

Las pacientes con endometriosis pueden sufrir hiperalgesia en los órganos abdominales inferiores inervados por el sistema nervioso autónomo. Las consecuencias clínicas pueden incluir dispareunia profunda, síndrome de dolor vesical y síndrome del intestino irritable <sup>[10]</sup>; además, un síndrome visceral, que se definió como la inclusión de múltiples síntomas de dolor abdominal, se observó con mayor frecuencia en pacientes con endometriosis que en mujeres sin la enfermedad <sup>[11]</sup>. Estos hallazgos requieren una mejor comprensión de la función neuronal autonómica en dolor pélvico crónico para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas <sup>[24]</sup>.

## Comorbilidades

Las mujeres con endometriosis tienen más probabilidades que las mujeres sin endometriosis de tener condiciones coexistentes <sup>[25, 26]</sup>. Se ha demostrado una asociación sólida entre la endometriosis y el riesgo de cáncer de ovario endometriode y de células claras <sup>[27]</sup>. Actualmente, este hallazgo tiene poca importancia clínica en términos del riesgo absoluto de cáncer de ovario a lo largo de la vida (1,8 % entre mujeres con endometriosis frente a 1,3 % en la población general de mujeres), pero una mejor comprensión podría conducir a la identificación de subfenotipos de endometriosis que están asociados con el mayor riesgo de cáncer de ovario. Se han observado mayores riesgos de melanoma, linfoma no Hodgkin y cáncer de tiroides y endometrio, pero con evidencia menos consistente <sup>[26]</sup>.

Las afecciones ginecológicas coexistentes, como la adenomiosis y los fibromas uterinos, así como las asociaciones con el cáncer de endometrio, pueden verse influidas por

sesgos de diagnóstico y la falta de distinción entre diagnósticos en mujeres sometidas a histerectomía y aquellos en mujeres con útero intacto <sup>[17, 25, 28]</sup>. Además, un metaanálisis mostró un mayor riesgo de varias enfermedades autoinmunes entre las mujeres con endometriosis, pero la mayoría de los estudios fueron de calidad insuficiente <sup>[29]</sup>.

## Examen Clínico y Presencia de Endometriosis

---

La ubicación predominante de las lesiones endometriósicas es la región pélvica. Excepcionalmente puede ubicarse en cicatrices abdominales o perineales, y tórax.

En el examen pélvico, los genitales externos suelen ser normales. La excepción pueden ser los raros casos de endometriosis en cicatrices de episiotomía.

En el examen con espéculo, pueden observarse implantes de color azul o lesiones de quemadura de pólvora en el cuello uterino y el fórnix vaginal posterior. Estas lesiones suelen ser sensibles y sangrantes al contacto.

En el examen bimanual, puede haber dolor a la lateralización del cérvix o desviación de su posición habitual, debido a la afectación de los ligamentos uterosacros. El útero puede estar retroverso, doloroso, con poca movilidad o fijo. Los endometriomas ováricos pueden presentarse como masas anexiales fijas, inmóviles y sensibles. Los endometriomas ováricos son bilaterales en el 30-50 % de los casos. Los nódulos sensibles se pueden palpar a lo largo de los ligamentos uterosacros o en el fondo de saco posterior, especialmente si se realiza el examen antes del inicio de la menstruación.

El examen rectal digital puede permitir la identificación de la nodularidad y la sensibilidad del tabique recto vaginal.

## Tecnologías y Presencia de Endometriosis

---

### Biomarcadores

El descubrimiento de nuevos biomarcadores puede ser de particular ventaja en el diagnóstico de la endometriosis, ya que podríamos llegar al diagnóstico definitivo sin necesidad de cirugía. En la biblioteca Cochrane tenemos tres revisiones contemporáneas sobre este importante tema.

En la revisión que realizó Liu y col. en el 2015 sobre *biomarcadores urinarios* para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis <sup>[30]</sup>, evaluaron el rendimiento diagnóstico de

cuatro biomarcadores urinarios para la endometriosis, incluidos tres biomarcadores que distinguen a las mujeres con y sin endometriosis (enolasa 1 [NNE]; proteína de unión a la vitamina D [VDBP] y perfil de péptidos urinarios), y un biomarcador (citoqueratina 19 [CK 19]), que no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Concluyeron que no hubo evidencia suficiente para recomendar algún marcador biológico urinario para utilizarlo como un reemplazo o prueba de selección en la práctica clínica para el diagnóstico de la endometriosis.

En la revisión que realizó Gupta y col sobre *biomarcadores endometriales* para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis <sup>[31]</sup>, encontraron 27 estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de 22 marcadores biológicos endometriales para la endometriosis. Solamente dos de los marcadores biológicos evaluados, un marcador de fibra neural PGP 9.5 y el marcador hormonal CYP19, se evaluaron en un número suficiente de estudios para obtener resultados significativos. PGP 9.5 identificó la endometriosis con exactitud suficiente para reemplazar el diagnóstico quirúrgico. Los informes fueron de calidad metodológica baja, por lo que no se pueden considerar estos resultados fiables, a menos que se confirmen en estudios grandes de alta calidad. En general, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de las pruebas endometriales en la práctica clínica para el diagnóstico de la endometriosis.

En la revisión que realizó Nisenblat y col sobre *biomarcadores séricos* para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis <sup>[32]</sup>, de los marcadores biológicos a los que se les realizó metanálisis, ninguno cumplió de manera consistente los criterios para una prueba diagnóstica de reemplazo o de selección. Un subgrupo de marcadores biológicos sanguíneos podría resultar útil para detectar la endometriosis pelviana o para diferenciar el endometrioma ovárico de otras masas ováricas benignas, pero no hubo evidencia suficiente para establecer conclusiones significativas. En general, ninguno de los marcadores biológicos mostró suficiente exactitud para poder utilizarlo clínicamente fuera de un contexto de investigación. También se identificaron marcadores biológicos sanguíneos que no demostraron valor diagnóstico en la endometriosis y se recomienda centrar los recursos de investigación en evaluar otros marcadores biológicos clínicamente más útiles.

La misma autora Nisenblat y col hicieron la evaluación de *biomarcadores combinados* para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis <sup>[33]</sup>, pero la conclusión fue que ninguno de los marcadores biológicos incluidos en esta revisión se pudo evaluar de una manera significativa y las pruebas fueron insuficientes o de calidad deficiente.

Una mención especial al *marcador tumoral CA-125*, usado por mucho tiempo como marcador para la evaluación de la enfermedad. Es el marcador tumoral más conocido de las células epiteliales de ovario; sin embargo, no es específico. Su concentración elevada se observa en pacientes con cáncer de mama, endometrio y pulmón, así como en condiciones gastrointestinales e inflamatorias. Un nivel elevado de CA-125 es el marcador más fiable para la identificación del cáncer de ovario epitelial. En pacientes premenopáusicas, los valores de CA-125 fluctúan durante las diferentes fases del ciclo

menstrual, el valor suele ser mayor durante la menstruación <sup>[34]</sup>. Por esta razón no consideramos su utilidad tampoco como marcador del seguimiento de la endometriosis.

## **Laparoscopia diagnóstica vs. Tratamiento Empírico de Endometriosis**

Tanto la laparoscopia como las imágenes combinadas con tratamiento empírico (anticonceptivos hormonales o progestágenos) pueden considerarse en mujeres con sospecha de endometriosis. No hay evidencia de superioridad de ninguno de los enfoques y los pros y los contras deben discutirse con el paciente.

En la revisión de Agarwal y col <sup>[17]</sup> precisaron muy bien el problema. La endometriosis no se diagnostica en una gran proporción de mujeres afectadas, lo que resulta en síntomas continuos y progresivos con impactos negativos asociados en la salud y el bienestar. Los estándares de práctica actuales, que se basan principalmente en la laparoscopia para un diagnóstico definitivo antes de comenzar la terapia, con frecuencia dan como resultado un retraso prolongado entre el inicio de los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento posterior. Para estos autores, el uso mejorado de las técnicas de diagnóstico clínico puede reducir la demora en el diagnóstico y, por lo tanto, brindar un alivio más rápido a los pacientes afectados, limitar la progresión de la enfermedad y prevenir las secuelas <sup>[17]</sup>.

En ese sentido, el tratamiento hormonal actual para el dolor asociado con la endometriosis, que se enfoca en la supresión de estrógeno local o sistémico, la inhibición de la proliferación e inflamación tisular, o ambos, se usa ampliamente como tratamiento de primera línea para la dismenorrea o el dolor pélvico crónico con o sin presunta endometriosis, particularmente en la atención primaria <sup>[17]</sup>.

## **Monitoreo a largo plazo en Endometriosis**

Se debe considerar el seguimiento y el apoyo psicológico en mujeres con endometriosis confirmada, particularmente endometriosis profunda y ovárica, aunque actualmente no hay evidencia del beneficio del monitoreo regular a largo plazo para la detección temprana de recurrencia, complicaciones o malignidad.

Se desconoce la frecuencia y el tipo apropiados de seguimiento o control y deben individualizarse en función de los tratamientos anteriores y actuales y la gravedad de la enfermedad y los síntomas.

## **Diagnóstico temprano y calidad de vida en Endometriosis**

Aunque no existen estudios adecuados que respalden los beneficios del diagnóstico temprano frente al tardío, el GDG recomienda que en las mujeres sintomáticas se debe intentar aliviar los síntomas, ya sea mediante tratamiento empírico o después de un diagnóstico de endometriosis.

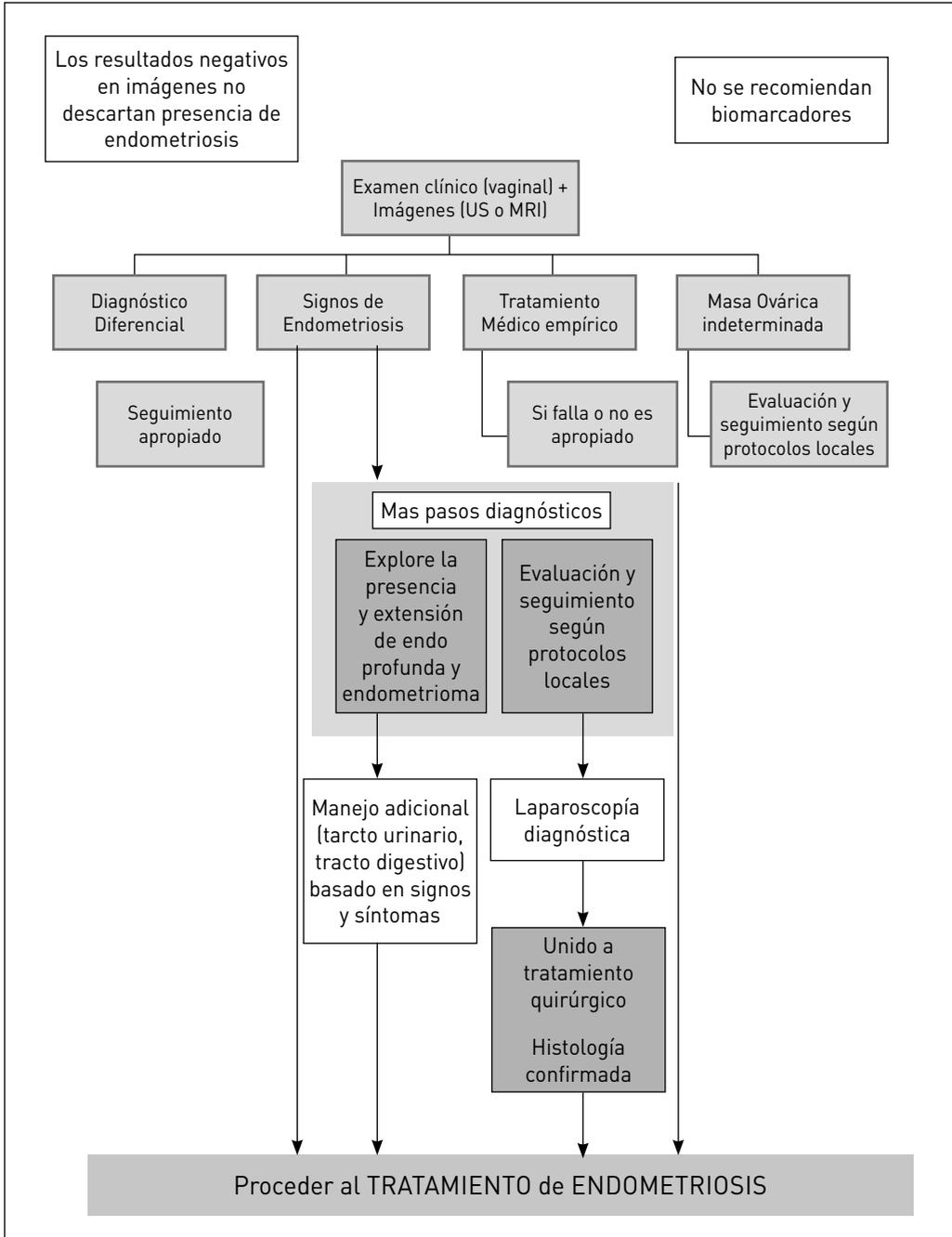
**Tabla 1.**

<b>ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENDOMETRIOSIS</b>			
<b>1. Evaluar presencia de síntomas</b>			
Consistente con endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor pélvico cíclico o continuo persistente o que empeora.</li> <li>• Dismenorrea</li> <li>• Dispareunia profunda</li> <li>• Disquezia cíclica</li> <li>• Disuria Cíclica</li> <li>• Síntomas catameniales cíclicos localizados en otros sistemas (piel, pulmón)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor severo, amenorrea o dolor cólico, sin menstruación en una adolescente podría indicar anomalía del tracto reproductor.</li> <li>• Síntomas concomitantes</li> <li>• Constipación severa no cíclica y diarrea sugiere Síndrome de Intestino irritable</li> <li>• Micción dolorosa o dolor de flanco puede sugerir litiasis renal</li> <li>• Síntomas urinarios (hematuria, poliaquiuria) puede indicar cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa</li> </ul>	Considerar otros diagnósticos adicionales a Endometriosis*
	<b>2. Revisar historia de la paciente</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilidad</li> <li>• Dismenorrea en adolescencia; dolor pélvico crónico</li> <li>• Laparoscopia previa con diagnóstico</li> <li>• Dismenorrea que no responde a drogas antiinflamatorias no esteroideas</li> <li>• Historia familiar de endometriosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de menstruación u otras condiciones obstructivas en la adolescencia</li> <li>• Historia de dolor directamente asociado con cirugía (por ejemplo, lesión o atrapamiento nervioso, adherencias intestinales)</li> </ul>	
<b>3. Realizar el examen físico</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulos en el cul de sac</li> <li>• Útero retroverso</li> <li>• Masa consistente con endometriosis</li> <li>• Endometrioma ovio que es externo (visto con espéculo o la piel)</li> </ul>	<p>Espasmo del piso pélvico</p> <p>Alodinia severa a lo largo del piso pélvico/vulva o en otra parte</p> <p>Masas no consistentes con endometriosis (por ejemplo, miomas)</p>		
<b>4. Realizar o solicitar estudio por imágenes</b>			
<p>Endometrioma en el ultrasonido</p> <p>Presencia de marcadores blandos (por ejemplo, sliding sign o signo del deslizamiento)</p> <p>Nódulos o masas</p>	<p>Adenomiosis o miomatosis uterina (aunque estos pueden estar presentes con endometriosis)</p>		

\* Los diagnósticos alternativos indicados por los síntomas del lado derecho del cuadro pueden coexistir con endometriosis y no excluyen la presencia de endometriosis.

Adaptado de Agarwal. *Clinical diagnosis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol* 2019

**Figura 1.**  
Sospecha de Endometriosis



Adaptado de: Guideline Endometriosis ESHRE 2022

# Clasificación de la Endometriosis

---

La endometriosis es una enfermedad heterogénea, ya que tiene diferentes fenotipos y presentaciones clínicas, y afecta diferentes sistemas. Es muy difícil de clasificar, ya que los síntomas no siempre tienen relación con el fenotipo. No se conoce la progresión natural de la enfermedad, por lo tanto, la clasificación no necesariamente puede considerarse una estadificación.

Es necesario tener una clasificación válida, o en todo caso un sistema descriptivo para la endometriosis. Al unificar subgrupos de pacientes, podríamos plantear el desarrollo de herramientas de manejo, pronóstico y/o predicción de la evolución clínica.

Se han propuesto 22 sistemas diferentes de clasificación para la endometriosis hasta el momento, desde el año 1973. Algunos de estos sistemas se centran en los síntomas, mientras que otros se han desarrollado para documentar las observaciones quirúrgicas o predecir los resultados después del tratamiento. Actualmente, no existe un acuerdo internacional sobre cómo describir la endometriosis o cómo clasificarla, pero queremos analizar cuatro de los sistemas de clasificación, porque creemos que son los más relevantes.

## Clasificación Revisada de la ASRM <sup>(35)</sup>

La primera versión de esta clasificación es de 1978, cuando la asociación se denominaba American Fertility Society, y la última versión se publicó en 1996, con la nueva denominación de la asociación, que pasó a llamarse American Society of Reproductive Medicine. Es una clasificación que proporciona un medio para documentar el alcance y la ubicación de la enfermedad, buscando correlacionar los hallazgos quirúrgicos de la endometriosis con la infertilidad de la paciente. Una de las principales dificultades de esta clasificación ha sido la falta de correlación entre dolor y estadio de enfermedad, probablemente porque no incluye en la clasificación el fenotipo de endometriosis profunda. Esta ha sido la clasificación más difundida hasta la actualidad.



**Figura 2.**

American Society for reproductive medicine  
Clasificación revisada de la endometriosis

Nombre de la paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
 Fase I (mínima) 1-5 Laparoscopia \_\_\_\_\_ Laparotomía \_\_\_\_\_ Fotografía \_\_\_\_\_  
 Fase II (leve) 6-15 Tratamiento recomendado \_\_\_\_\_  
 Fase III (moderada) 16-40 \_\_\_\_\_  
 Fase IV (intensa) >40 \_\_\_\_\_  
 Total \_\_\_\_\_ Pronóstico \_\_\_\_\_

PERITONEO	<b>ENDOMETRIOSIS</b>	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
OVARIOS	R Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
<b>OBLITERACIÓN DEL FONDO DE SACO POSTERIOR</b>		Parcial		Completa
		4		40
OVARIO	<b>ADHERENCIAS</b>	Cierre <1/3	Cierre 1/3-2/3	Cierre >2/3
	R Delgada	1	2	4
	Densa	4	8	16
	L Delgada	1	2	4
	Densa	4	8	16
TROMPAS	R Delgada	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	L Delgada	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

\* Si está totalmente rodeado el extremo franjeado de la trompa de Falopio, cambiar la asignación de puntos a 16.  
 Denota el aspecto de los implantes superficiales como rojos (R), rojo, rojo-rosa, llamante, ampollas vesiculares, vesículas claras, blancos (W), opacificaciones, defectos peritoneales, pardos-amarillentos) o negros (B), negros, depósitos de hemoderrama, azules).  
 Denota el porcentaje del total que se describe de este modo: R \_\_%; W \_\_% y B \_\_%. El total debe ser igual a 100%

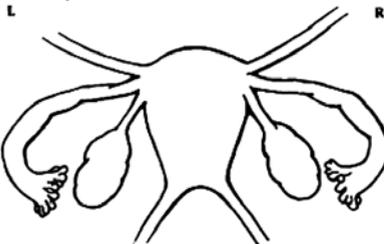
Endometriosis adicional: \_\_\_\_\_

Patología acompañante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Usar si las trompas  
y los ovarios son normales



Usar si las trompas, los ovarios  
o ambos órganos son anormales



Fuente: Imagen tomada de la publicación original de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

**El EFI (Endometriosis Fertility Index)** <sup>[36]</sup>, es un Sistema de puntuación de 10 puntos agrupados en cinco categorías de riesgo. Tiene como objetivo predecir la probabilidad del embarazo espontáneo después de la cirugía de endometriosis, observando un buen valor predictivo. Algunos autores han evaluado (adicionalmente) si su propósito puede extenderse para guiar el manejo de pacientes, utilizándolo para seleccionar pacientes que se beneficiarían de tratamientos de Técnicas de Reproducción Asistida, y/o predecir las posibilidades de embarazo de los tratamientos de Técnicas de Reproducción Asistida. Se ha demostrado consistentemente que proporciona un buen valor predictivo para la concepción natural después de la cirugía de endometriosis. Cabe destacar que el desarrollo del EFI se basó en datos, mientras que el desarrollo de la mayoría de los demás sistemas de clasificación/etapa se basó en la opinión de expertos.

**Figura 3.**

<b>FORMULARIO</b>				
Índice de fertilidad endometriósico -Endometriosis fertility index (EFI)- Score de menor función (LF) determinado al final de la cirugía				
SCORE	DESCRIPCIÓN		IZQUIERDA	DERECHA
4=	NORMAL	TROMPA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3=	DISFUNCIÓN LEVE	FIMBRIA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2=	DISFUNCIÓN MODERADA	OVARIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1=	DISFUNCIÓN SEVERA			
0=	AUSENTE O NO FUNCIONANTE			
PARA CALCULAR LF SE ADICIONAN LOS MENORES PUNTAJES DE LADOS IZQ. Y DERECHO SI UN OVARIO ESTÁ AUSENTE. SE DUPLICA EL DEL EXISTENTE.			<input type="text"/>	<input type="text"/>
		MENOR SCORE	IZQUIERDA	DERECHA= LF

Tomado de Rev. Méd. Rosario 83: 18-25, 2017

Modificado de Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil Steril 94: 1609-15, 2010.

## Índice de Fertilidad Endometriósico Endometriosis fertility INDEX (EFI)

### FACTORES HISTÓRICOS

FACTOR DESCRIPCIÓN PUNTOS

Edad  
 < DE 35            2  
 36 - 39            1  
 >DE 40            0

Años de infertilidad  
 <DE 3              2  
 >DE 3              0

Embarazo previo:  
 SI                    1  
 NO                   0

Total de factores históricos:

### FACTORES QUIRÚRGICOS

FACTOR DESCRIPCIÓN PUNTOS

SCORE LF:  
 7-8(alto)            3  
 4-6(moderado)    2  
 1-3(bajo)            0

SCORE DE ENDOMETRIOSIS AFS:  
 <DE 16:            1  
 16 ó +:            0

SCORE TOTAL DE AFS:  
 <de 71:            1  
 >= 71:            0

Total de factores quirúrgicos:

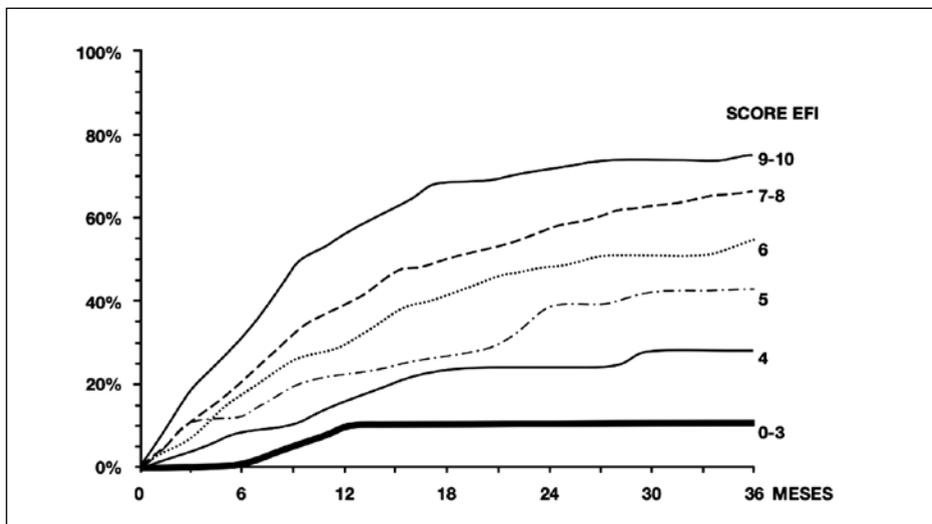
**EFI= TOTAL HISTÓRICOS + TOTAL QUIRÚRGICOS:**

+  =   
 HISTÓRICO                      QUIRÚRGICO                      EFI

Tomado de Rev. Méd. Rosario 83: 18-25, 2017

Modificado de Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil Steril 94: 1609-15, 2010.

## Porcentaje Estimado de Embarazos por el Score EFI

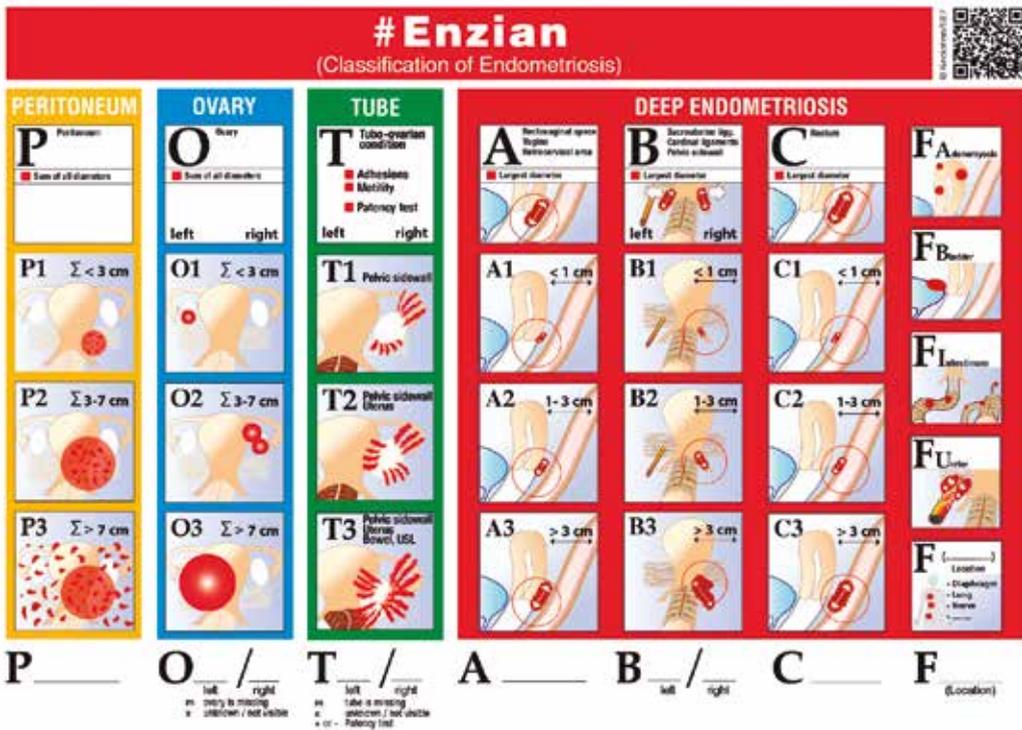


Tomado de Rev. Méd. Rosario 83: 18-25, 2017

Modificado de Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil Steril 94: 1609-15, 2010.

En tercer lugar, presentamos el sistema de clasificación ENZIAN <sup>(37)</sup>, desarrollado como un sistema descriptivo para la estadificación quirúrgica de la endometriosis profunda. Se han realizado estudios vinculando la clasificación ENZIAN y las complicaciones después de la cirugía, ordenadas según el grado de complicación de Clavien-Dindo <sup>(38)</sup>. El uso del sistema de clasificación ENZIAN se extrapoló aún más para su uso en la evaluación preoperatoria con imágenes. Dos estudios vieron el sistema ENZIAN en relación a la resonancia magnética <sup>(39,40)</sup> y un tercer estudio informó sobre un modelo para predecir el tiempo de operación basado en la clasificación ENZIAN basada en resonancia magnética <sup>(41)</sup> (Haas et al., 2013a). Los estudios resumidos anteriormente confirman el valor quirúrgico del sistema ENZIAN para la descripción y evaluación preoperatoria de endometriosis profunda.

Figura 4.



Finalmente, en el 2021 la AAGL ha publicado un Sistema de clasificación de endometriosis <sup>(42)</sup> que representa una puntuación amigable, derivada anatómicamente y describe de manera confiable el nivel de complejidad de la cirugía requerida para tratar completamente la enfermedad observada. Una ventaja es que además cuenta con una aplicación para móviles (AAGL Endo), en la que se puede ingresar los hallazgos de manera inmediata y puede crearse un documento (en formato PDF) para incorporar directamente a la historia clínica de la paciente.

# Referencias

---

1. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Lee TTM, Missmer S, Vermeulen N, Zondervan KT, Grimbizis G, De Wilde RL. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021 Dec;13(4):295-304. doi: 10.52054/FVVO.13.4.036. PMID: 34672510; PMCID: PMC9148705.
2. *Endometriosis en Speroff's CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY Ninth Edition*. 2020 Wolters Kluwer
3. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 Oct;86(10):1158-64. doi: 10.1080/00016340701619407. PMID: 17851817.
4. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(5):453-461. doi: 10.1159/000452660. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27820938.
5. Wheeler JM: Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 34:41, 1989
6. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58.
7. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):68-74.
8. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, Raine-Fenning N. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013;19: 625-639.
9. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27:3412-6.
10. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296-1301.
11. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18:756-759.
12. Brosens I, Gordts S, Benagiano G: Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod* 2013; 28:2026-31.
13. Hans Evers JL. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2023. doi: 10.1093/humrep/det298. PMID: 23861497.
14. Charles Chapron, Louis Marcellin, Bruno Borghese and Pietro Santulli. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov;15(11):666-682.
15. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266-71
16. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors associated with time to endometriosis diagnosis in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26:788-97.
17. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(4):354.e1-354.e12.
18. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:667-72.

19. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82:453–61.
20. Symptoms of Bowel Endometriosis en Simone Ferrero, Marcello Ceccaroni. *Clinical Management of Bowel Endometriosis. From Diagnosis to Treatment*. Ed.Springer. 2020.
21. Charles Chapron and Jean-Bernard Dubuisson. Laparoscopic management of bladder endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78 (1999)
22. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 2002;29: 625–35.
23. Laura Knabben, Sara Imboden, M.D., Bernhard Fellmann, M.D., Konstantinos Nirgianakis, M.D., Annette Kuhn, M.D., and Michael D. Mueller, M.D. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification *Fertil Steril* 2015;103:147–52.
24. Possover M, Andersson KE, Forman A. Neuropelveology: An Emerging Discipline for the Management of Chronic Pelvic Pain. *Int Neurourol J*. 2017 Dec;21(4):243-246.
25. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometri- osis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51: 1-15.
26. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. En- dometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Up- date* 2015;21:500-16.
27. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: meta-analyses. *Int J Envi- ron Res Public Health* 2016;13(11):E1138.
28. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endo- metriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:9.
29. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:486-503.
30. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PMM, Johnson N, Hull ML. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD012019. DOI: 10.1002/14651858.CD012019. Accessed 08 January 2023.
31. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PMM, Johnson N, Nisenblat V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165. Accessed 08 January 2023.
32. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BWJ, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012179. DOI: 10.1002/14651858.CD012179. Accessed 08 January 2023.
33. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD012281. DOI: 10.1002/14651858.CD012281. Accessed 08 January 2023.
34. Kimber-Trojnar Ž, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Pilszyk Z, Ruszała M, Leszczyńska-Gorzela B. El potencial de los biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano de pacientes asintomáticas con endometriosis. *Revista de Medicina Clínica* . 2021; 10(13):2762. <https://doi.org/10.3390/jcm10132762>
35. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817–21.
36. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94:1609–15.
37. Keckstein J., Saridogan E., Ulrich U.A., Sillem M., Oppelt P., Schweppe K.W., Krentel H., Janschek E., Exacostos C., Malzoni M., et al. The #Enzian Classification: A Comprehensive Non-invasive and Surgical Description System for Endometriosis. *Acta Obs. Gynecol. Scand*. 2021:aogs.14099.

38. Nicolaus K, Zschauer S, Bräuer D et al. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:699-706.
39. Burla L, Scheiner D, Samartzis EP et al. The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019.
40. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F et al. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol.* 2015;84:568-74.
41. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A et al. Preoperative planning of surgery for deeply infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013a;166:99-03.
42. Mauricio S. Abrao, Marina Paula Andres, Charles E. Miller, Julian A. Gingold, Mariona Rius, Joao Siufi Neto, and Francisco Carmona. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* Vol 28, No 11, November 2021

# Diagnóstico ULTRASONOGRÁFICO

---

*Dr. Julio Brito Hurtado*

El desarrollo tecnológico en los equipos médicos con los que se hace el diagnóstico imagenológico en medicina ha cambiado muchos paradigmas en diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y la endometriosis no es una excepción. A tal punto que actualmente se cuestiona a la laparoscopia como el método estándar de oro en el diagnóstico de endometriosis porque la ecografía y la resonancia magnética tienen una elevada certeza diagnóstica de endometriosis ovárica o endometriosis profunda <sup>(1,2)</sup>. Pero con desventaja en el diagnóstico de endometriosis superficial debido a la baja sensibilidad <sup>(2)</sup>.

El ultrasonido es un método inocuo de fácil acceso y bajo costo que lo ha convertido en el procedimiento de elección para la evaluación inicial de una paciente con dolor pélvico y también para el diagnóstico avanzado y estadificación en pacientes con diagnóstico clínico de endometriosis <sup>(3,4)</sup>. Con la limitación que es un método operador dependiente y todas las publicaciones que respaldan una alta sensibilidad y especificidad están realizados por expertos que pudiera no ser la realidad local en todos los centros diagnósticos <sup>(4-8)</sup>. La resonancia magnética nuclear (RMN) también es un método de elección para pacientes con enfermedad avanzada y muy útil para la estadificación prequirúrgica con la desventaja del costo, disponibilidad limitada y necesidad de operadores experimentados <sup>(3,4,8)</sup>. Consideramos el ultrasonido y la RMN como evaluaciones complementarias y su utilización depende mucho del protocolo de trabajo establecido en cada centro especializado en endometriosis.

El protocolo de evaluación ecográfica avanzada, de mapeo o estadificación de endometriosis (cuadro 1) debe ser precedido por un interrogatorio exhaustivo dirigido sobre: dolor abdomino pélvico, dismenorrea, menorragia, dispareunia, disquecia, hábito intestinal, síntomas urinarios, exacerbantes y atenuantes del dolor (tipo de analgésicos, frecuencia, hospitalizaciones), infertilidad, cirugías anteriores, tratamiento hormonal y afectación de la calidad de vida <sup>(9-12)</sup>. Mientras mayor sea la sintomatología mayor es el valor predictivo positivo del ultrasonido <sup>(2,13)</sup>. Es recomendable realizar una evaluación ginecológica que incluya visualización del cérvix, de los fondos de saco vaginales y tacto vaginal con énfasis en el retrocérvix, parametrios, tabique recto vaginal y dolor sitio específico <sup>(14,15)</sup>. Pero no lo hacemos de rutina porque somos una unidad de referencia para ecografía avanzada. Interrogamos a la paciente si le realizaron evaluación ginecológica y cuales fueron los hallazgos.

Previo al día del ultrasonido se le debe recomendar a la paciente una dieta blanda durante 24 horas y un enema evacuador 2 horas previo a la ecografía para que el intestino

(recto-sigmoideas) esté en condiciones ideales de exploración <sup>[16,17]</sup>. En la práctica diaria no es fácil que la paciente cumpla estas recomendaciones, pero no es indispensable según un metaanálisis reciente <sup>[18]</sup>.

Para el estudio ecográfico seguimos las recomendaciones del grupo IDEA, Fig. 1 <sup>[15]</sup> modificado por nuestra experiencia en la evaluación de pacientes con endometriosis avanzada (cuadro 1). Iniciamos el estudio con un ultrasonido pélvico con vejiga llena por encima del fondo uterino que es indispensable para tener la ubicación espacial del útero y los ovarios en la pelvis. De esta forma es muy fácil identificar retroflexión forzada, lateralización o rotación del útero, mapeo de los miomas o adenomiomas, localización de los ovarios que pudieran estar adheridos a la pelvis, al útero o entre ellos (en inglés kissing ovaries). También evaluamos tabique recto vaginal, región retrocervical, vejiga y los riñones. Luego con la vejiga vacía y la sonda transvaginal cubierta de un preservativo con abundante gel en su punta y colocado en el fórnix anterior evaluamos detalladamente el útero en corte sagitales y transversales, hacemos las mediciones y movilización del retrocérnix y fondo uterino. Luego se evalúan los ovarios, medición, características ecográficas, movilización y reportamos si hay dolor durante su exploración. Con la punta del transductor en el fórnix posterior evaluamos los ligamentos útero sacros (LUS), fondos de saco vaginales, tabique recto vaginal y rectosigmoideas. Y por último el compartimiento anterior formado por vejiga y uréteres se evalúa con el transductor en el fondo de saco anterior. Fig. 1: <sup>[15]</sup>

**Figura 1.**

ULTRASONOGRAFÍA DINÁMICA	Evaluación de rutina del útero y sus anexos. (+ signos ecográficos de adenomiosis / presencia o ausencia de endometrioma)	1er Paso
	Evaluación de la ecografía transvaginal Marcadores suaves (es decir, sensibilidad específica del sitio y movilidad ovárica)	2do Paso
	Evaluación del estado de POD en tiempo real signo deslizante basado en ultrasonido	3er Paso
	Evaluación de nódulos DE en compartimentos anterior y posterior	4to Paso

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 318–332

## Cuadro 1.

### Protocolo de evaluación Ecográfica avanzada

1. Preparación intestinal previa.
2. Interrogatorio.
3. Ultrasonido pélvico (planimetría espacial):
  - Ubicación del útero y los ovarios.
  - Medidas.
  - Características ecográficas.
  - Evaluación del retrocervix y tabique recto vaginal.
  - Evaluación de la vejiga.
  - Evaluación de los riñones, descartar ureteroectasia.
4. Ultrasonido transvaginal (detallada):
  - Evaluación del útero y los ovarios.
  - Medición.
  - Características ecográficas (patrones reconocibles IOTA)
  - Evaluación de las trompas uterinas.
  - Visualización con Doppler color (endometrio y ovarios).
  - Movilización de los ovarios (útero, pared pélvica), evaluar dolor.
  - Evaluación ligamentos úteros sacros.
  - Evaluación intestinal (recto-sigmoides).
  - Evaluación de los fondos de saco vaginales.
  - Evaluación tabique recto vaginal.
  - Evaluación de la vejiga y los uréteres.
  - Barridos volumétricos.

La descripción de los hallazgos se realiza siguiendo el mismo orden de evaluación y utilizando los criterios de IDEA, IOTA <sup>(15,19)</sup>. Las lesiones superficiales son difíciles de visualizar, podría ayudar un poco si hay líquido en el fondo de saco. De todas maneras, las sospechamos cuando el único hallazgo es la dificultad para la movilización del útero o los ovarios además de dolor durante la exploración, en una paciente con sintomatología.

La endometriosis ovárica (endometrioma) es uno de los patrones reconocibles descritos por IOTA <sup>(20)</sup> además del quiste hemorrágico, teratoma quístico maduro, quiste funcional

y cuerpo lúteo (<https://youtu.be/Pwclsigdumo>). El endometrioma típico se presenta en pacientes en edad fértil como un quiste unilocular, de paredes lisas, contenido hipocóico homogéneo semejante al vidrio esmerilado (<https://youtu.be/Pwclsigdumo>), doloroso a la movilización y al Doppler color pudiese haber vascularización solamente hacia la pared externa (<https://youtu.be/P1ninsxSAxo>) <sup>[21-24]</sup>. También podría tener varios lóculos, generalmente 4 o menos <sup>[24]</sup>. Se han descrito endometriomas atípicos donde el contenido tipo vidrio esmerilado no es tan homogéneo y puede presentar una proyección papilar, organizada, sin vascularización al Doppler color <sup>[25,26]</sup>. La ecogenicidad del contenido del quiste endometriósico es uno de los principales patrones reconocibles en la aproximación diagnóstica pero no debemos olvidar que un bajo porcentaje (6%) de tumores malignos, generalmente multiloculares sólidos, en mujeres postmenopáusicas, pudieran tener apariencia tipo vidrio esmerilado <sup>[24]</sup>. La certeza diagnóstica del ultrasonido para endometriosis ovárica tiene una sensibilidad de 93 % (95 IC 0.87-0.99) y una especificidad de 96 % (95 IC 0.92-0.99) según una revisión reciente de Cochrane <sup>[4]</sup>. Para la RMN los valores son similares, mejorando un poco la sensibilidad 95 % (95 IC 0.9-1) y disminuyendo la especificidad 91 % (95 IC 0.86-0.97) <sup>[4]</sup>.

El ultrasonido y la RMN son métodos confiables para diagnosticar o descartar endometriosis ovárica con resultados comparables a la laparoscopia y por tanto son considerados actualmente como métodos estándar de oro en endometriosis ovárica <sup>[2,4,27]</sup>.

La endometriosis profunda (EP) es un fenotipo de ésta compleja enfermedad que ocurre en el 15-30% de las pacientes con endometriosis <sup>[28]</sup> y se caracteriza por nódulos hipocóicos localizados fuera del útero, similares a los adenomiomas, que contienen músculo liso, epitelio endometrial activo y escaso estroma generalmente asociado a inflamación y fibrosis; afecta principalmente a la cavidad pélvica y menos frecuente extrapélvica. El nódulo debe penetrar más de 5 mm la superficie serosa o peritoneal <sup>[29,30]</sup>. Las localizaciones pélvicas pueden ser: LUS, vagina, recto, retrocervix, parametrios, vejiga, uréteres, tabique recto vaginal y nervios. En un estudio clásico de Chapron y col <sup>[31]</sup> de pacientes con EP que fueron llevadas a cirugía con estudio anatomopatológico, las lesiones se encontraron principalmente en LUS (69%), vagina (14.5%), vejiga (6.4%) e intestino (9.9%). Cuando la EP se presentó en forma aislada predominó en LUS, vejiga, vagina e intestino y solamente el 20.6% de las lesiones intestinales fueron aisladas y unifocales.

El objetivo principal del diagnóstico imagenológico en EP es lograr la identificación y localización exacta de la enfermedad actualmente denominado el mapeo de la EP que pueda explicar la sintomatología de la paciente y así planificar el tratamiento médico o quirúrgico. Esta tarea ha sido difícil porque los protocolos de evaluación, descripción anatómica y anatomopatológica, protocolos quirúrgicos y clasificaciones no tienen las mismas bases teóricas. Sin embargo, el grupo IDEA <sup>[15]</sup> en el año 2016 logró describir un adecuado esquema de evaluación ecográfica que ha logrado grandes avances en el mapeo de la EP.

Los LUSs se evalúan vía transvaginal, colocando la punta del transductor en el fondo de saco posterior en un corte medio sagital y de allí movemos lentamente hacia la derecha o hacia la izquierda con un poco de rotación del transductor (aprox 30 grados) y cuando se observa que se engruesa el peritoneo del fondo de saco de Douglas, allí identificamos el LUS como una zona ecogénica alargada rectangular que va del retrocérvix al sacro (<https://youtu.be/sxl01m-agSM>). En pacientes con líquido en fondo de saco de Douglas se pueden visualizar fácilmente los LUS con el transductor en el fondo de saco anterior y permite al operador adiestrarse en la exploración del compartimiento posterior (<https://youtu.be/ASyBruoNnrg>). La EP en el LUS se aprecia como una lesión circunscrita, bordes irregulares y de fondo hipoecoico (<https://youtu.be/0qHQvt0YyXo>), debe medirse en los 3 planos y describir si sólo afecta al LUS o a las zonas vecinas (retrocérvix, parametrio dorsal, parametrio lateral).

La sensibilidad y especificidad del ultrasonido transvaginal (US TV) para el diagnóstico de EP en LUS es 64% (95% IC 0.50-0.79) y 97% (95% IC 0.93-1.00) <sup>[4]</sup>. Los programas de entrenamiento señalan que la evaluación de los LUS es la que amerita mayor número de visualizaciones <sup>[32]</sup> y en ultrasonografistas entrenados expertos la sensibilidad y especificidad alcanzan 98 y 100 % respectivamente <sup>[33]</sup>. En la revisión de Cochrane la media de sensibilidad de la RMN fue 86% y la especificidad de 84% <sup>[4]</sup>. En un estudio comparativo Bazot y col señalan que la RMN supera el US TV como método diagnóstico de EP en los LUSs <sup>[34]</sup>.

La endometriosis intestinal son lesiones hipoecoicas, de bordes irregulares que penetran la pared intestinal afectando la serosa, muscular propia hasta la submucosa, generalmente son multifocales <sup>[15,31,35]</sup> y su localización más frecuente es en recto, sigmoides y colón <sup>[31]</sup>. Se utiliza el torus como punto de referencia, si la lesión está inferior su localización es en recto inferior (retroperitoneal), si está a nivel del torus o superior se considera recto superior (visible por laparoscopia), a nivel del fondo uterino región recto sigmoidea y por encima del fondo el sigmoides.

Las lesiones intestinales se deben medir en 3 planos, evaluar el porcentaje de obstrucción de la luz intestinal y establecer la distancia de la lesión al esfínter anal porque de esto dependen las diferentes estrategias del tratamiento quirúrgico específicamente. Para identificarlas con US TV es muy importante aprender a evaluar las tunicas del intestino normal: serosa, muscular propia, submucosa y mucosa (<https://youtu.be/kQm753BZR7g>) porque las lesiones se presentan como un engrosamiento de la muscular propia (<https://youtu.be/bJhDqLyNRNA>). La certeza diagnóstica del US TV alcanza el 90% de sensibilidad (95% IC 0.85-0.98) y 96% de especificidad (95% IC 0.94-0.99) muy similar a la obtenida con RMN que tiene sensibilidad de 92% (95% IC 0.86-0.99) y especificidad de 96% (95% IC 0.93-0.98).

La obliteración del fondo de saco Douglas sugiere endometriosis profunda con marcada distorsión anatómica y puede afectar retrocérvix, LUSs o recto; su diagnóstico es

indispensable porque apunta hacia un caso complejo de endometriosis severa que amerita mayor tiempo operatorio y un equipo de cirujanos expertos. Con una prevalencia de 37% entre pacientes sometidas a cirugía por sospecha de EP<sup>[36]</sup>.

El signo del deslizamiento del útero sobre el recto es una maniobra ecográfica que se realiza durante el US TV para evaluar la obliteración o no del fondo de saco de Douglas. Con la punta del transductor en el fondo de saco vaginal anterior se empuja el útero y con la mano libre se moviliza de regreso. Se considera signo de deslizamiento positivo si el retrocervix y fondo uterino se deslizan sobre el recto (<https://youtu.be/FAXYYjMqrdw>); si no deslizan se considera negativo<sup>[15]</sup> (<https://youtu.be/FAXYYjMqrdw>). Ésta maniobra es fácil de aprender<sup>[36,37]</sup> y en un metaanálisis reciente mostró alta certeza diagnóstica, con sensibilidad de 88% (95% IC 0.81-0.93) y especificidad de 94% (95% IC 0.91-0.96)<sup>[36]</sup>. En una paciente con sospecha de endometriosis profunda y signo del deslizamiento negativo la probabilidad de obliteración del Douglas aumenta de 37% a 90%. Y con signo de deslizamiento positivo la probabilidad disminuye de 37% a 7%<sup>[36]</sup>. Procedimiento muy valioso en la práctica que no puede realizarse con la RMN. Cuando una paciente tiene antecedentes quirúrgicos o de infecciones pélvicas a repetición la interpretación de este signo es difícil porque existen otras causas de obliteración del Douglas además de endometriosis profunda severa.

Es importante recalcar que una paciente con signo de deslizamiento negativo, también denominada pelvis congelada, que va a cirugía amerita referirla a un experto en imágenes para que descarte enfermedad intestinal, parametrial y compromiso vesicoureteral utilizando ultrasonido y RMN. Con los resultados se puede entonces planificar la intervención quirúrgica, comunicarle al paciente y analizar riesgos y beneficios<sup>[38,39]</sup>. Este tipo de cirugía es altamente compleja, de larga duración y debe incluir personal altamente calificado como: ginecólogo quirúrgico experto en endometriosis, cirujano colorectal y cirujano urólogo<sup>[40,41]</sup>.

# Referencias

---

1. Agarwal S, Chapron, Giudice L, Laufer M, Leyland N, Missmer S, Singh S, Taylor H. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(4): 354-364.
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022; 2022(2): hoac009.
3. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril* 2017; 108: 886-894.
4. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016b.
5. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, Duncan A, Alexander-Sefre F, Aldrich CJ, Quaranta M, Gizzo S. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015; 104: 366-383.
6. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 534-45.
7. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 281-289.
8. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing Deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 586-595.
9. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004; 25: 123-133.
10. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012; 98: 692-701.
11. Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod* 1993;8: 53-55.
12. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 413-419.
13. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *Bjog* 2008; 115: 1382-1391.
14. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttles F, Rauter G, Ritter O, Keckstein J. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1018-1024.
15. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installe AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Goncalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 318-332.
16. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25: 665-671.

17. Chamie LP, Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1235–1249.
18. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 257–263.
19. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, International Ovarian Tumor Analysis G. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.
20. Ameje L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Savelli L, Veldman J, Testa AC, Amant F, Van Huffel S, Bourne T. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 582–591.
21. Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G, La Vista A, Sismondi P. Role of transvaginal sonography in the detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 163–167.
22. Patel M, Feldstein V, Chen D, Lipson S, Filly R. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 1999; 210: 739–745.
23. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1993; 60: 776–780.
24. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli I, Paladini D, Lissoni A, Czekierdowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G, Testa A, Bourne T, Valentin I, Timmerman D. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 730–740.
25. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Benedetto Melis G. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod* 1998; 6: 1691–1695.
26. Dogan M, Ugur M, Soysalb S, Soysala M, Ekici E, Gökmen O. Transvaginal sonographic diagnosis of ovarian endometrioma. *Int J Gyn Obstet* 1996; 52: 145–149.
27. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111: 1204–1212.
28. Yantiss R, Clement P, Young R. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 445–454
29. Cornillie F, Oosterlynck D, Lauweryns J, Koninckx P. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978–983.
30. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–596.
31. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu M, Dubuissonnet. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 157–61.
32. Guerriero S, Pascual M, Ajossa S, Rodriguez I, Zajicek M, Rolla M, Rams Llop N, Yulzari V, Bardin R, Buonomo F, Comparetto O, Perniciano M, Saba L, Mais V, Alcazar J. Learning curve for ultrasonographic diagnosis of Deep infiltrating endometriosis using structured offline training program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 262–269.
33. Di Giovanni A, Casarella L, Coppola M, Falcone F, Luzzolino D, Rasile M, Malzoni M. Ultrasound evaluation of retrocervical and parametrial deep endometriosis on the basis of surgical anatomic landmarks. *J Minim Invasive Gynecol* 2022 [29]: 1140–1148.
34. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara J, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility* 2009; 92(6): 1825–1833.

35. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25: 665–671.
36. Alcázar J, Eguez P, Forcada P, Ternero E, Martínez C, Pascual M, Guerriero S. Diagnostic accuracy of sliding sign for detecting pouch of Douglas obliteration and bowel involvement in women with suspected endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 60: 477-486. 36.- Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, Krell A, Salzer H, Hudelist G. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Hum Reprod* 2014; 29: 1199–1204.
37. Menakaya U, Infante F, Lu C, Phua C, Model A, Messyne F, Brainwood M, Reid S, Condous G. Interpreting the real-time dynamic 'sliding sign' and predicting pouch of Douglas obliteration: an interobserver, intraobserver, diagnostic-accuracy and learning-curve study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 113–120.
38. Khong SY, Bignardi T, Luscombe G, Lam A. Is pouch of Douglas obliteration a marker of bowel endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 333–337.
39. Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad G, Dara E, Roman H. Surgical outcomes after colorectal surgery for Endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28: 453–466.
40. Working group of ESGE, ESHRE, and WES;Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Nisolle M, Roman H, Saridogan E, Tanos V, Tomassetti C, Ulrich UA, Vermeulen N, De Wilde RL. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: 1-24.
41. Malzoni M, Casarella L, Coppola M, Falcone F, Iuzzolino D, Rasile M, Di Giovanni A. Preoperative ultrasound indications determine excision technique for bowel surgery for deep infiltrating endometriosis: a single, high-volume center. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27: 1141–1147.

# Imágenes por Resonancia Magnética (RM)

---

*Dr. Henry Tito Añamuro*

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE IMAGEN EN ENDOMETRIOSIS

### RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Si bien la laparoscopia se ha considerado el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis, la RM ahora se reconoce como una herramienta valiosa para el diagnóstico, la planificación prequirúrgica y para determinar si el paciente requerirá la participación de múltiples especialidades <sup>(1, 2)</sup>.

La RM, tiene la ventaja de que permite evaluar el compromiso de la endometriosis profunda, incluida la afectación de estructuras subperitoneales. Es particularmente útil en casos donde la obliteración del peritoneo anterior y posterior limitan la visualización directa por laparoscopia, un escenario que podría alterar el diagnóstico y manejo <sup>(2)</sup>.

La precisión de los métodos de diagnóstico como la resonancia magnética, están determinados por la experiencia y la técnica de obtención de imagen de los operadores <sup>(3)</sup>.

Las primeras experiencias de adquisición de imágenes por RM de la pelvis femenina, datan del año 1983, con un resonador de 0.35 Tesla, donde se describieron la anatomía normal y algunas patologías como el leiomioma uterino, la endometriosis y el quiste dermoide <sup>(4)</sup>.

### PREPARACIÓN DEL PACIENTE:

- Con respecto al momento de realización del estudio relacionado al ciclo menstrual, no se puede proponer ninguna recomendación en la evaluación de la endometriosis profunda, porque existen varios estudios que discrepan sobre el momento óptimo <sup>(5)</sup>.
- Se recomiendan 3-6 horas de ayuno y vaciado de la vejiga una hora antes del examen. Es preferible una vejiga moderadamente distendida <sup>(5)</sup>.
- La preparación intestinal, es recomendada como la mejor práctica para la detección de endometriosis pélvica profunda, el uso de enema fue el método mas utilizado, además de la dieta baja en residuos 03 días antes del examen <sup>(5)</sup>.
- Se recomienda un agente antiperistáltico (hioscina EV o IM), para prevenir artefactos de movimiento intestinal, a menos que existan contraindicaciones al uso del fármaco <sup>(5)</sup>.

- La opacificación vaginal o rectal por un gel se considera opcional. La distensión de la vagina o el recto con un gel , puede hacer que la endometriosis pélvica sea más fácil de diagnosticar especialmente para la endometriosis del fondo de saco de Douglas o del colon rectosigmoide <sup>[5]</sup>.
- Uso de contraste endovenoso (gadolinio), no es recomendado de rutina, solamente sin existe sospecha de malignidad <sup>[5]</sup>.

## PROTOCOLO DE RM ESTANDAR:

Se recomienda realizar los estudios en resonadores de 1.5 T o 3T, con el uso de bobinas de matriz en fase de pelvis de alta resolución de 8 a 16 canales.

Imágenes ponderadas en T2 (axial, sagital y oblicua axial) y T1 (con y sin supresión de grasa), así como imágenes de eco de espín rápido de disparo único. La imagen T2 axial oblicua, es útil para evaluar la endometriosis de ligamentos uterosacros. No se recomiendan T1 con contraste, imágenes ponderadas por difusión ni imágenes ponderadas por susceptibilidad magnética, para la evaluación de quistes endometriósicos ováricos y endometriosis profunda. Sin embargo, se recomienda el uso de contraste y difusión para pacientes con sospecha de malignidad <sup>[5]</sup>.

## Compartimentos Pélvicos

Para lograr una evaluación uniforme de las mujeres con sospecha de endometriosis, el grupo IDEA en el año 2016 y la sociedad de Radiología Abdominal propusieron un léxico de consenso para informar la ecografía y la resonancia magnética, respectivamente. En ambas experiencias, se sugiere informar los hallazgos por compartimentos pélvicos (anterior, medio y posterior) y utilizando puntos de referencia anatómicos consistentes <sup>[3]</sup>.

### A. Compartimento anterior

- Espacio vésico-uterino.
- Vejiga.
- Porción distal de los uréteres.
- Ligamentos redondos.

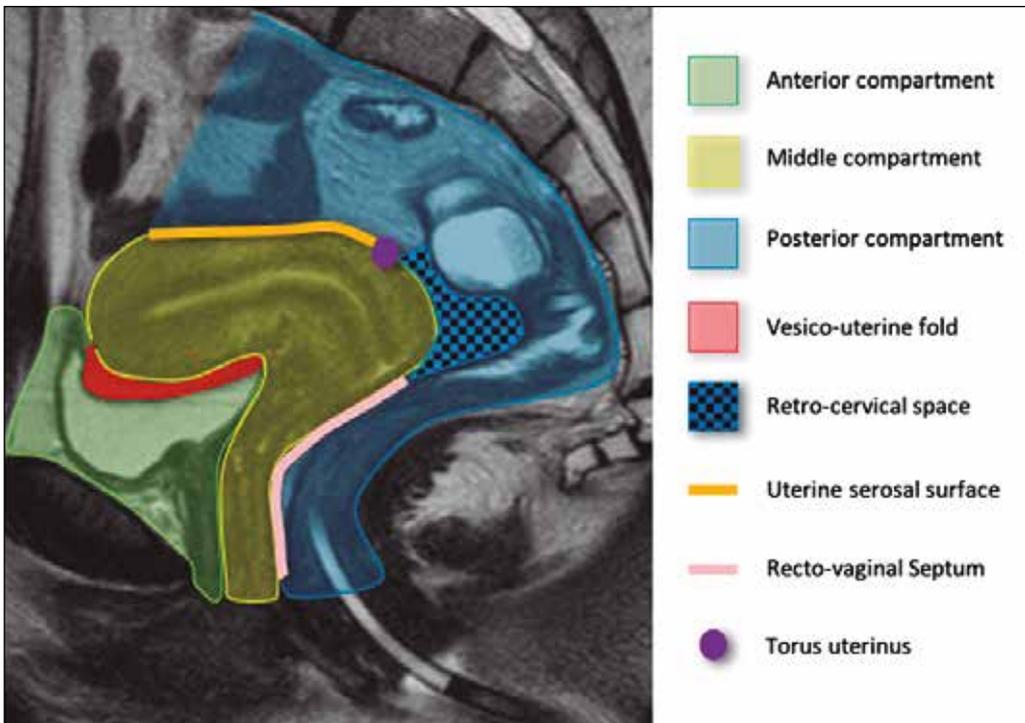
### B. Compartimento central

- Ovarios.
- Útero.
- Vagina.
- Trompas de Falopio.
- Ligamentos anchos.

### C. Compartimento posterior

- Espacio rectouterino.
- Espacio rectocervical.
- Espacio rectovaginal, que incluye el fórnix vaginal posterior y el tabique rectovaginal.
- Fondo de saco de Douglas.
- Torus uterino.
- Ligamentos uterosacros.
- Recto.
- Colon sigmoides <sup>[6]</sup>.

Figura 1.



Fuente: Lorusso, F., Scioscia, M., Rubini, D. et al. Imagen de resonancia magnética para la endometriosis infiltrante profunda.

## TIPOS DE IMPLANTES:

- A. Endometrioma ovárico.
- B. Endometriosis superficial.
- C. Endometriosis profunda.

### A. ENDOMETRIOMA OVÁRICO.

El sitio más frecuente de implantación endometrial ectópica es el ovario<sup>(7)</sup>.

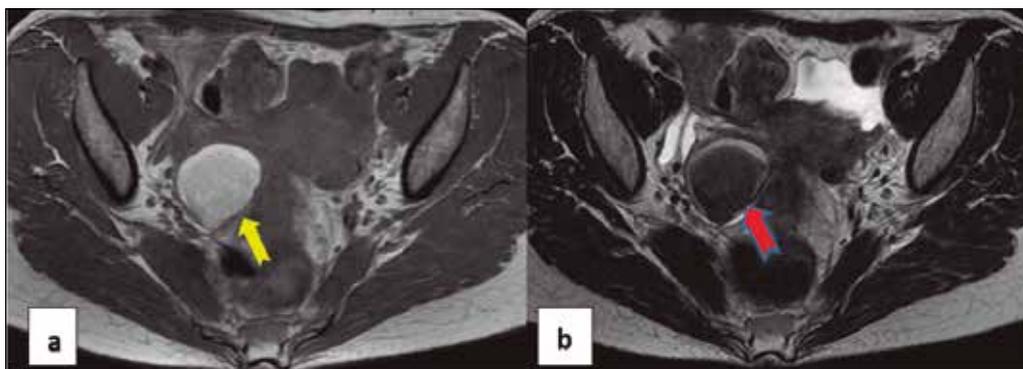
El endometrioma ovárico es un marcador de la gravedad de endometriosis profunda. Cuando hay un endometrioma ovárico, el médico debe investigar la extensión de la enfermedad para detectar lesiones de endometriosis profunda graves y multifocales.<sup>(8)</sup>

El endometrioma es una lesión quística de paredes gruesas, que contiene sangre degenerada de cronicidad variable, debido a ciclos repetidos de hemorragia. Pueden ser intraováricos (predominantemente) o paraováricos. Son bilaterales en alrededor del 50% de los casos y la multiplicidad es un hallazgo específico<sup>(2)</sup>.

Para la RM, la especificidad y la sensibilidad, fueron similares a las de los estudios de ultrasonido transvaginal (91 % y 95 %, respectivamente)<sup>(9)</sup>.

En la RM, los hallazgos de imagen para el diagnóstico de quistes endometriósicos ováricos son la señal alta en T1, el sombreado en T2 y el signo de la mancha oscura en T2 (por alta concentración de metahemoglobina). La adhesión a las estructuras anatómicas circundantes también es un hallazgo clave<sup>(7, 2)</sup>.

**Figura 2.**



Endometrioma ovárico derecho, de contornos definidos, es hiperintenso en T1 axial flecha amarilla (a), es hipointenso en T2 axial “signo del sombreado” flecha roja (b).

Diferenciar endometriomas de quistes hemorrágicos, puede ser un desafío. Los endometriomas tienden a tener una señal en T1 más uniforme e hiperintensa debido a hemorragias repetidas, mientras que los quistes hemorrágicos tienden a ser heterogéneos y contener más hiperintensidad focal en T1. Una ecografía de seguimiento después de un intervalo de al menos 6 semanas, también puede diferenciar los dos, ya que los quistes hemorrágicos se resuelven, mientras que los endometriomas persisten <sup>[2]</sup>.

Las mediciones de endometriomas, deben hacerse en los tres planos ortogonales.

## **B. ENDOMETRIOSIS SUPERFICIAL.**

Son implantes que infiltran el peritoneo a una profundidad menor a 5mm.

En hallazgos por cirugía se describen como “quemaduras de pólvora” debido al depósito de hemosiderina o “en forma de llama” por hemorragia aguda <sup>[6]</sup>.

La RM mostró una especificidad y sensibilidad bajas de (72% y 79%, respectivamente), así como una fuerte heterogeneidad entre los estudios <sup>[9, 10]</sup>.

Por su pequeño tamaño, estas lesiones son de difícil detección. En RM las lesiones se identifican por la presencia de focos de hiperintensidad en T1 con supresión grasa, en los recesos y superficies peritoneales.

## **C. ENDOMETRIOSIS PROFUNDA INFILTRANTE .**

Son implantes que infiltran el peritoneo a una profundidad mayor a 5mm.

La RM mostró una especificidad del 77 % y una sensibilidad del 94 % <sup>[9, 10]</sup>.

La apariencia de las imágenes se basa en la composición histológica de la lesión, la mayoría son mixtas, debido a la cronicidad de la endometriosis. A continuación se describen los tipos de componentes:

- Componentes activos glandulares: pueden ser hemorrágicos y/o quísticos. En RM, las lesiones hemorrágicas son hiperintensas en T1 e hipointensas en T2. Las lesiones quísticas son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2.
- Componente estromal/fibroso crónico: predominan la fibrosis y la hipertrofia del músculo liso. En RM, tienen aspecto lineal o estrellado, muestran hipointensidad en T2. Pueden producir adherencias entre los órganos intrapélvicos y las asas intestinales, asimismo obliteración de los recesos peritoneales <sup>[2]</sup>.

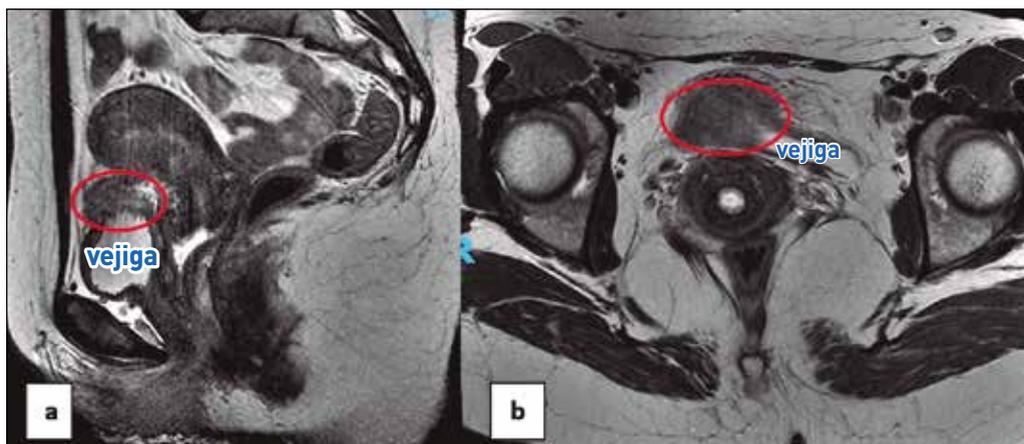
## COMPARTIMENTO ANTERIOR

El compartimento anterior es afectado por endometriosis profunda, en aproximadamente 6% <sup>(11)</sup>.

### Vejiga

En la RM, la endometriosis vesical se representa como una formación nodular hipointensa en T1 y T2, que a veces acompaña a focos hiperintensos, relacionables a glándulas endometriales ectópicas y hemorragia <sup>(12)</sup>.

Figura 3.



Endometriosis vesical. Se observa lesión endometriósica que compromete la pared del techo vesical (círculo rojo), de contornos irregulares que es hipointensa en T2, en el plano sagital (a) y en el plano axial (b).

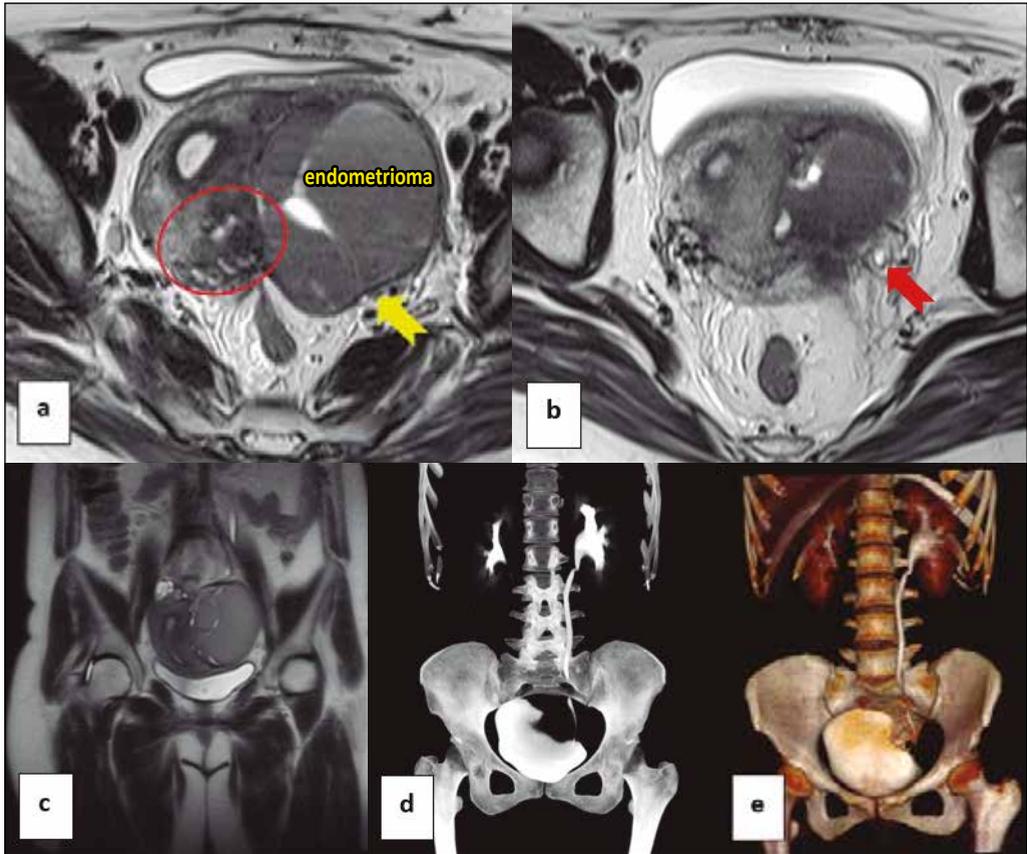
La pared posterior de la vejiga es el área más frecuentemente involucrada <sup>(13)</sup>.

En correlación con los hallazgos quirúrgicos y patológicos, la RM mostró una sensibilidad del 88 %, una especificidad del 98 %, para la detección de endometriosis vesical <sup>(14)</sup>.

### Uréteres

En la endometriosis ureteral, la afectación puede ser intrínseca o extrínseca, siendo ésta última la más frecuente <sup>(15)</sup>. Se debe consignar la longitud del ureter afectado, la localización y la distancia hacia la unión ureterovesical <sup>(16)</sup>. En el compromiso extrínseco, se observa nódulos o tejido fibroso espiculado periureteral, que son hipointensos en T2, en este tipo la afectación circunferencial es menor a 360°. En el compromiso intrínseco, la endometriosis infiltra la capa muscular, ocasionando estenosis y dilatación ureteral retrógrada, la afectación circunferencial suele ser de 360° <sup>(17)</sup>.

Figura 4.



Endometriosis ureteral. Paciente cursa con endometriosis profunda en la región retrocervical, círculo rojo (a), junto al endometrioma ovárico izquierdo estensan el uréter distal izquierdo, flecha amarilla (a), condicionando dilatación ureteral, flecha roja (b) e hidroureteronefrosis izquierda en RM coronal T2 (c), asimismo representados en las reconstrucciones MIP y 3D de urotomografía contrastada (d, e).

### Ligamentos redondos del útero

El tercio proximal de los ligamentos redondos, adyacentes al útero, es el lugar de mayor frecuencia de compromiso por endometriosis profunda. En RM, tiene aspecto engrosado que puede tener componente fibroso o mixto <sup>[15]</sup>.

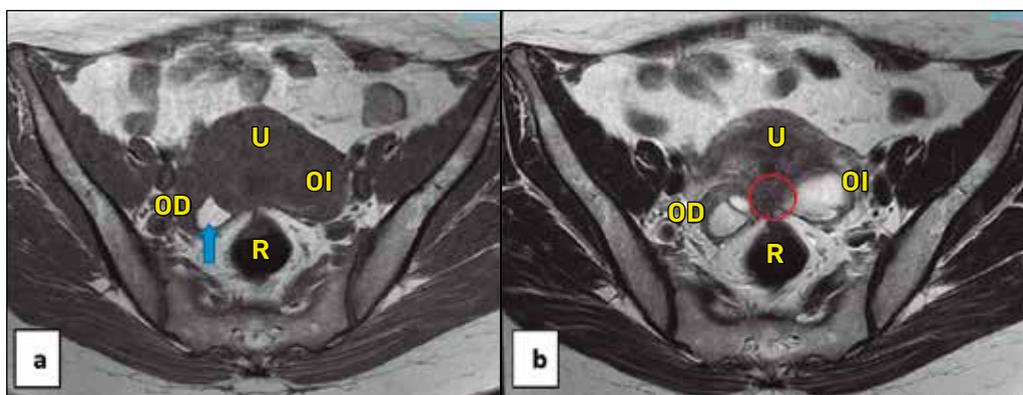
También se ha descrito compromiso de la porción extrapélvica de los ligamentos redondos, que son más fácilmente identificables como masas inguinales <sup>[18]</sup>.

## COMPARTIMENTO MEDIO:

### Ovarios en beso “kissing ovaries”.

Cuando los ovarios contactan entre sí, en el fondo de saco posterior o en los cuernos del útero, debido a la adhesión por endometriosis, se denomina “ovarios en beso” [2].

Figura 5.



Ovarios en beso “kissing ovaries”, ambos ovarios se encuentran retraídos hacia la región posteromedial del útero a través de fibrosis ocasionada por endometriosis retrocervical, círculo rojo en T2 axial (b), además se observa, retracción del recto y endometrioma ovárico derecho, flecha azul en T1 axial (a). U: Útero, R: Recto, OD: Ovario derecho, OI: Ovario izquierdo.

Los ovarios en beso y los ovarios retroposicionados, en la RM muestran una correlación significativa con endometriosis profunda (sensibilidad, 67%; especificidad, 68%).

Los ovarios están fijados normalmente en su posición, por tres estructuras: el mesovario, los ligamentos uteroováricos y los ligamentos suspensorios. Los ovarios en beso, son el resultado de la distorsión de estas estructuras de fijación, después de una intensa inflamación y cambios fibróticos estimulados por la endometriosis [7,19].

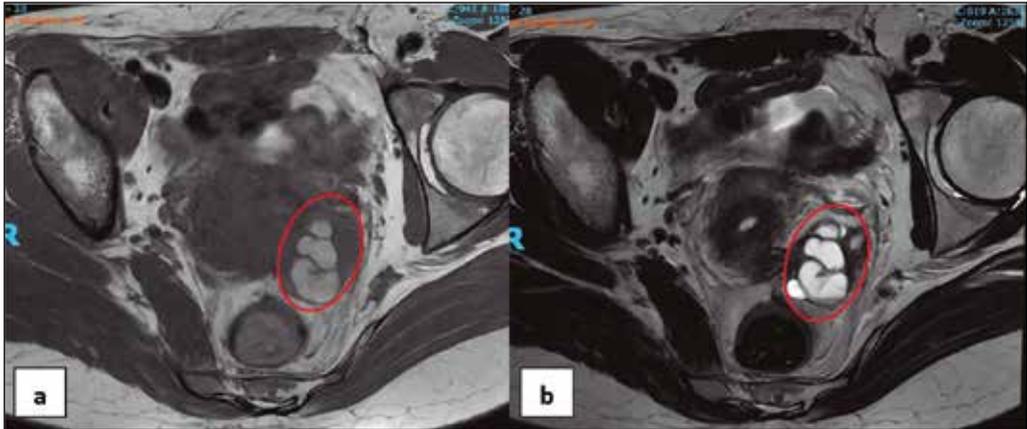
### Trompas uterinas

La localización de implantes endometriósicos se localizan en la capa serosa y subserosa de las trompas.

El hematosálpinx se representa con señal hiperintensa en T1, por contenido endoluminal, este signo es altamente sugestivo de endometriosis [20].

Existe una alta incidencia de infertilidad, debido a las adherencias peritubáricas que obstruyen las trompas [2].

**Figura 6.**



Hemosálpinx. Dilatación sinuosa de la trompa uterina izquierda (círculo rojo), visto con hiperintensidad en T1 axial, por contenido hemático (a), asimismo muestra hiperintensidad en T2 axial (b).

## **RM DEL COMPARTIMENTO POSTERIOR**

**Espacio rectouterino**, localizado entre el borde posterior del cuerpo uterino y el borde anterior del recto en su tercio superior (porción intraperitoneal). A este nivel pueden existir adherencias lineales, hipointensas en T2.

**Espacio retrocervical /rectocervical**, localizado entre el cérvix uterino y el tercio medio del recto. La endometriosis a este nivel se encuentra a menudo asociado a retroversión uterina.

**Espacio recto vaginal**, separa la vagina del recto inferior, incluye el fórnix vaginal posterior y el septo rectovaginal. La resección de implantes a este nivel predispone a la formación de fístulas rectovaginales <sup>[2]</sup>.

### **Fondo de saco posterior y fórnix vaginal.**

El fondo de saco posterior es un sitio frecuente de endometriosis.

En RM, se obtuvieron cinco hallazgos relacionados a la obliteración del fondo de saco posterior:

- Útero retroflexionado
- Fórnix vaginal posterior elevado

- Anclaje intestinal o apariencia del recto retraído en la dirección del útero.
- Adherencias tenues entre el útero y el intestino, placas o nódulos fibróticos que cubren la superficie serosa del útero <sup>(7, 21)</sup>.

### Torus uterino y ligamentos utero sacros (LUS)

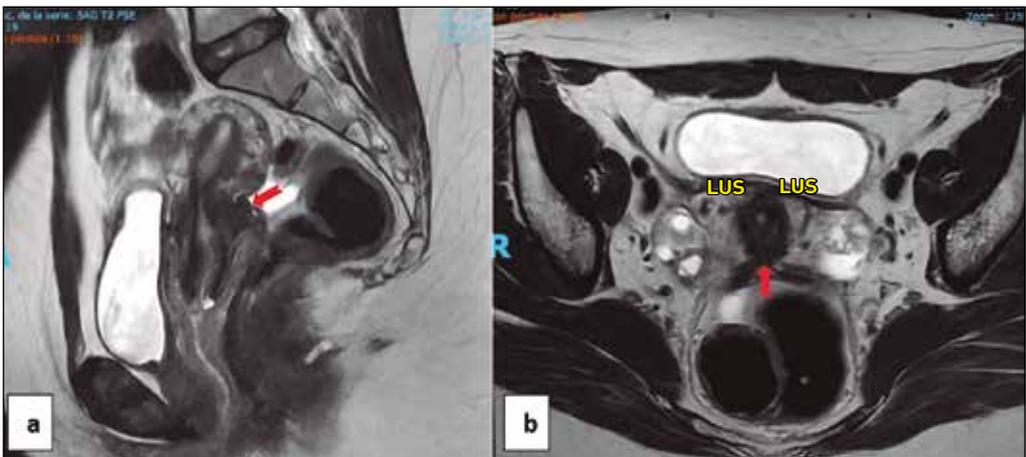
El torus uterino es un pequeño engrosamiento transversal, en el borde posterior del cérvix uterino (en pacientes normales, no es visible por RM).

Los ligamentos uterosacros son elementos de fijación delgados, se originan en el torus uterino y se proyectan hacia el sacro.

El torus uterino y LUS (86 %) son los sitios más frecuentes de endometriosis profunda y el segundo sitio más frecuente de endometriosis (46 %) después de la endometriosis ovárica (67 %). El compromiso de LUS es asimétrica <sup>(14)</sup>.

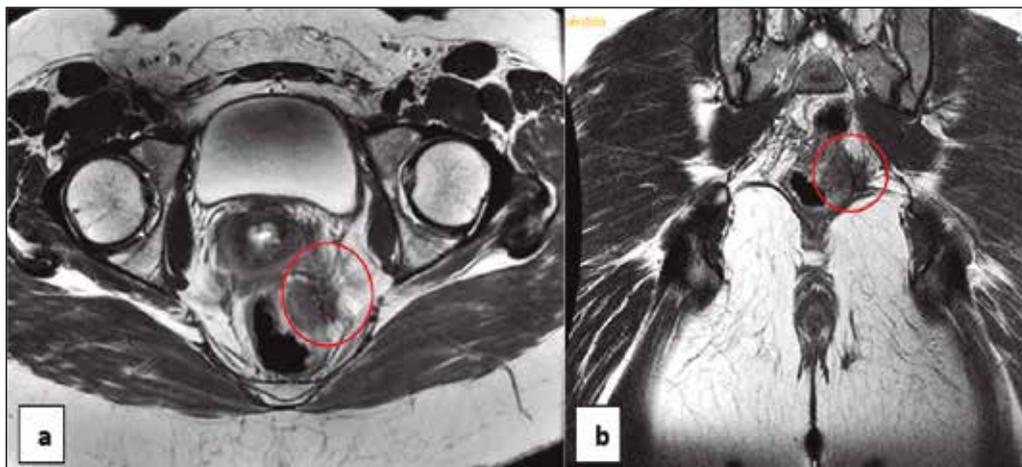
En RM, la afectación de la LUS tiene una señal baja en T2, por componente fibroso. En el torus uterino, se observa un engrosamiento de baja señal o una masa con márgenes regulares o irregulares. La observación de LUS puede ser difícil, debido a la retroflexión del útero o al quiste endometriósico en la parte posterior del útero por laparoscopia. La capacidad diagnóstica de la RM para detectar endometriosis en la LUS es superior a la del ultrasonido transvaginal <sup>(7)</sup>.

**Figura 7.**



Endometriosis del compartimento posterior, en el plano sagital y axial T2, se observa nódulo fibroso hipointenso, flecha roja, en (a, b). Asimismo engrosamiento de los ligamentos uterosacros (LUS) en (b).

**Figura 8.**



Endometriosis que compromete el ligamento útero sacro izquierdo, tiene contornos espiculados, además contacta con el músculo elevador del ano, con señal hipointensa en T2, en el plano axial y coronal, círculo rojo en (a,b).

### **Colon rectosigmoideo**

La endometriosis intestinal, se puede observar en 37% de pacientes con endometriosis profunda. El recto es la zona de mayor frecuencia, seguido del colon sigmoideo <sup>[2]</sup>.

La endometriosis a este nivel, es un proceso que afecta de fuera hacia adentro, desde los espacios recto vaginal y rectouterino, que infiltran la pared intestinal.

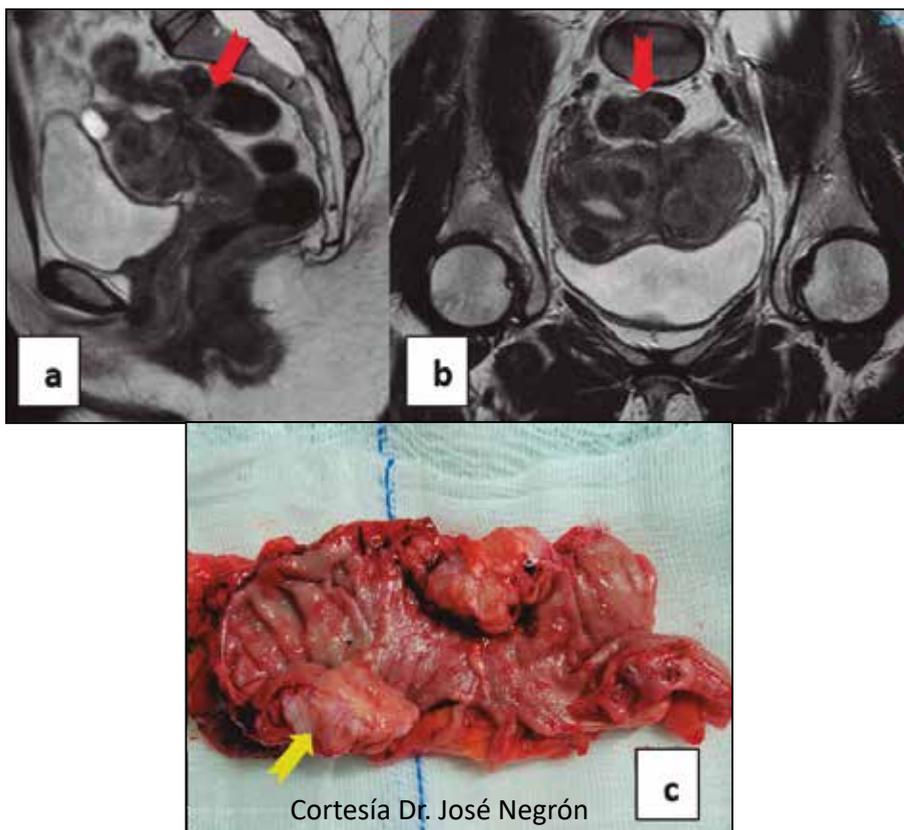
Se debe informar la ubicación de la lesión, el tamaño y la profundidad de la invasión. El porcentaje de circunferencia del intestino afectado (menos o más del 50% afectación circunferencial), la longitud de los segmentos intestinales involucrados y la distancia entre los nódulos debe ser establecido. La relación con la reflexión peritoneal y la distancia desde el borde anal también son importantes para planificación preoperatoria <sup>[2]</sup>.

Recientemente, demostraron que una afectación de circunferencia mayor de 135° y un espesor de lesión mayor de 14 mm, son hallazgos específicos de la RM, que predicen la necesidad de resección segmentaria para la endometriosis rectal <sup>[22]</sup>.

Los hallazgos característicos de la endometriosis rectal en la RM, son las apariencias en “forma de abanico” y “gorro de hongo”. Estos signos corresponden a hipertrofia de la muscular propia e hiperplasia del músculo liso, que podrían ser inducidas por la estimulación del tejido endometrial invasor, ubicado dentro de la capa muscular o la capa submucosa del intestino <sup>[7]</sup>.

Una revisión sistemática que compararon la RM y la ecografía transvaginal informaron una especificidad del 96 % y sensibilidad del 90 % para la RM y para el ultrasonido transvaginal una especificidad del 96 % y una sensibilidad del 90 %. No hubo diferencia significativa entre ambos métodos <sup>[9]</sup>.

**Figura 9.**



Endometriosis rectal. Se observa endometriosis de la región retrouterina, que infiltra la pared anterior del recto en su tercio superior, con estenosis parcial, es hipointensa en T2, con signo de “gorro de hongo” flecha roja en (a, b), se correlaciona con pieza operatoria, flecha amarilla (c).

## **ADENOMIOSIS.**

La RM ha asumido un papel importante por su alta precisión diagnóstica en el diagnóstico no invasivo <sup>[23]</sup>.

La RM tiene sensibilidad diagnóstica de 77% y especificidad de 89% <sup>[24]</sup>.

Se ha clasificado en: adenomiosis interna, adenomiosis externa y adenomioma <sup>[23, 25]</sup>.

**La adenomiosis interna**, se caracteriza por glándulas endometriales ectópicas y estroma desplazados en el miometrio interno, con la resultante hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso adyacentes. Puede ser focal, superficial y difusa.

El tipo focal, se caracteriza por pequeños quistes intramiometriales con o sin inflamación de la zona de unión miometrial, distribuidos en focos únicos o múltiples.

El tipo superficial, se caracteriza por pequeños quistes difusos diseminados en el miometrio interno, sin inflamación de la zona de unión miometrial.

El tipo difuso, se caracteriza por pequeños quistes difusos en el miometrio interno, combinados con la zona de unión miometrial hipertrófica.

**La adenomiosis externa**, se localiza en las capas externas del miometrio, involucrando la serosa y respetando la zona de unión miometrial. Siendo la pared posterior del miometrio el lugar más frecuentemente afectado. En imágenes de RM, muestra engrosamiento irregular y voluminoso del miometrio subseroso, hipointenso en secuencias T2, se asocia a pequeños quistes hiperintensos en T2 y a veces con contenido hepático hiperintenso en T1.

**El adenomioma**, se presenta como una lesión heterogénea contenida dentro de la pared del miometrio, que no afecta la zona de unión miometrial ni la serosa uterina. En secuencias T2, se presenta como una masa hipointensa con márgenes mal definidos, mostrando internamente pequeños quistes de alta intensidad o cavidades quísticas hemorrágicas >5 mm hiperintensos en imágenes T1 <sup>[23]</sup>.

# Referencias

---

1. Thalluri, A.L., Knox, S. and Nguyen, T. (2017), MRI findings in deep infiltrating endometriosis: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 61: 767-773.
2. Jha P, Sakala M, Chamie LP et al (2020) Léxico de resonancia magnética de endometriosis: declaración de consenso del panel centrado en la enfermedad de endometriosis de la sociedad de radiología abdominal. *Abdom Radiol (Nueva York)* 45:1552-1568
3. Lorusso, F., Scioscia, M., Rubini, D. et al. Imagen de resonancia magnética para la endometriosis infiltrante profunda: conceptos actuales, técnica de imagen y hallazgos clave. *Insights Imaging* 12, 10(2021).
4. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 Dec;141(6):1119-28. doi: 10.2214/ajr.141.6.1119. PMID: 6606306.
5. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* 2017;27:2765-2775.
6. Álvarez García, M., Luque Cabal, M., Hurtado Gómez, C., Sales Fernández, C., Escudero Caro, T., Álvarez-Guisasola Blanco, V., Herrero María De La O, M. D. L. O., & Mostaza Sariñena, C. (2022). Endometriosis pélvica: Léxico en resonancia magnética (RM) . *Seram*, 1(1).
7. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Nakamoto Y. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022 Apr;23(4):426-445.
8. Chapron, C., et al., Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2009. 92(2): p. 453-7
9. ESHRE Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022.
10. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2. PMID: 26919512; PMCID: PMC7100540.
11. Chapron, C., et al., Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*, 2003. 18(4): p. 760-6.
12. Coutinho A Jr, Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CM, Coutinho E, et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics* 2011;31:549-567.
13. Busard, M.P., et al., MR imaging of bladder endometriosis and its relationship with the anterior uterine wall: experience in a tertiary referral centre. *Eur J Radiol*, 2012. 81(9): p. 2106-11.
14. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology*. 2004;232:379-389. evaluation? *Eur J Radiol* 2015;84:2071-2079.
15. Luciana P. Chamié, MD, PhD Duarte Miguel Ferreira Rodrigues Ribeiro, MD Dario A. Tiferes, MD, PhD Augusto Cesar de Macedo Neto, MD Paulo C. Serafini, MD, PhD . Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *RadioGraphics* 2018; 38:309-328
16. Maccagnano, C., et al., Ureteral endometriosis: proposal for a diagnostic and therapeutic algorithm with a review of the literature. *Urol Int*, 2013. 91(1): p. 1-9
17. Sillou, S., et al., Urinary endometriosis: MR imaging appearance with surgical and histological correlations. *Diagn Interv Imaging*, 2015. 96(4): p. 373-81.
18. Gui B, Valentini AL, Ninivaggi V, Marino M, Iacobucci M, Bonomo L. Deep pelvic endometriosis: don't forget round ligaments. Review of anatomy, clinical characteristics, and MR imaging features. *Abdom Imaging* 2014;39:622-632.

19. Williams JC, Burnett TL, Jones T, Venkatesh SK, VanBuren WM. Association between kissing and retropositioned ovaries and severity of endometriosis: MR imaging evaluation. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:1637–1644.
20. Siegelman, E.S. and E.R. Oliver, MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. *Radiographics*, 2012. 32(6): p. 1675-91.
21. Kataoka ML, Togashi K, Yamaoka T, Koyama T, Ueda H, Kobayashi H, et al. Posterior cul-de-sac obliteration associated with endometriosis: MR imaging evaluation. *Radiology* 2005;234:815–823.
22. Rousset P, Buisson G, Lega JC, Charlot M, Gallice C, Cotte E, et al. Rectal endometriosis: predictive MRI signs for segmental bowel resection. *Eur Radiol* 2021;31:884–894.
23. Celli V, Dolciami M, Ninkova R, Ercolani G, Rizzo S, Porpora MG, Catalano C, Manganaro L. MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 11;19(10):5840.
24. Gordts S., Grimbizis G., Campo R. Síntomas y clasificación de la adenomiosis uterina, incluido el lugar de la histeroscopia en el diagnóstico. *Fértil. Estéril*. 2018; **109** :380–388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2018.01.006.
25. Bazot M., Daraï E. Papel de la ecografía transvaginal y la resonancia magnética en el diagnóstico de la adenomiosis uterina. *Fértil. Estéril*. 2018; **109** :389–397. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2018. 01.024.
26. Botterill EM, Esler SJ, McIlwaine KT, Jagasia N, Ellett L, Maher PJ, et al. Endometriosis: does the menstrual cycle affect magnetic resonance (MR) imaging .
27. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR et al (2015) Precisión de la resonancia magnética en la endometriosis profundamente infiltrante: una revisión sistemática y un metanálisis. *Arch Gynecol Obstet* 291(3):611–621
28. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T et al (2016) Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:318–332

# CAPÍTULO II

## ENDOMETRIOSIS Y DOLOR

*Dr. Adolfo F. Rechkemmer Prieto*

Las razones más frecuentes de consulta en mujeres con endometriosis son el dolor y la infertilidad. En este capítulo abordaremos el enfoque terapéutico en casos de dolor, y en el capítulo 3 se aborda el problema de la infertilidad asociada a endometriosis.

El síntoma de dolor en mujeres con endometriosis puede ser referido de diferentes formas: dismenorrea, dispareunia, disuria, disquezia y dolor pélvico crónico. Se debe tener en cuenta que la endometriosis es una enfermedad crónica, y muchos tratamientos ofrecen alivio temporal de los síntomas, con posibilidad de recurrencia de estos luego de suspender el tratamiento.

En este capítulo se revisarán los tratamientos médicos, quirúrgicos y combinaciones de ambos <sup>(1)</sup>.

### 1. ANALGÉSICOS

La evidencia disponible sobre la eficacia de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son de muy baja calidad <sup>(2)</sup>, con estudios no aleatorizados ni de doble ciego. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ej. duloxetina), y anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), no han mostrado ser superiores al placebo, en estudios aleatorizados <sup>(3)</sup>.

La guías de ESHRE de 2022 <sup>(1)</sup> consideran que, dada su amplia disponibilidad y uso, se puede ofrecer AINEs u otros analgésicos para reducir el dolor asociado a endometriosis.

## 2. TRATAMIENTOS HORMONALES

El objetivo del tratamiento hormonal es suprimir la actividad ovárica o actuar directamente sobre los receptores esteroideos. Estos tratamientos incluyen progestágenos, anti progestágenos, anticonceptivos orales combinados, agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH, sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), danazol, e inhibidores de aromataasa (letrozol).

Todos estos tratamientos han generado mejoría significativa del dolor al compararse con placebo, siendo el efecto similar entre los diferentes tratamientos <sup>[4]</sup>.

Se recomienda ofrecer a las pacientes tratamiento hormonal (anticonceptivos orales combinados, progestágenos, agonistas de GnRH o antagonistas de GnRH) como una de las opciones para reducir el dolor asociado a endometriosis. La eficacia es similar entre las diferentes opciones de tratamiento, que debe ser acordado con la enferma, luego de explicarle los efectos secundarios, costos, disponibilidad y considerando preferencias individuales. Asimismo, se conoce que los síntomas recurren al suspender el tratamiento médico.

### 2 A. Anticonceptivos orales combinados:

Se sugiere prescribir anticonceptivos orales combinados (oral, anillo

vaginal, o transdérmico) para reducir el dolor asociado a endometriosis: dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico <sup>[1]</sup>. Se plantea que, si existe alta sospecha clínica, el tratamiento puede indicarse sin laparoscopia previa.

Los anticonceptivos orales combinados reducen de manera significativa el dolor por endometriosis, mejorando la calidad de vida <sup>[5, 6]</sup>.

A las mujeres que sufren de dismenorrea asociada a endometriosis se les puede ofrecer el uso continuo de anticonceptivos orales combinados.

### 2 B. Progestágenos y antiprogestágenos:

Evaluada la eficacia de diferentes progestágenos (acetato de medroxiprogesterona de depósito, acetato de ciproterona, medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, desogestrel y dienogest). Gestrinona fue el único antiprogestágeno incluido. La conclusión de un metaanálisis es que el uso continuo de progestágenos y el uso continuo de gestrinona son terapias efectivas para el tratamiento del dolor por endometriosis <sup>[7]</sup>.

El Dienogest ha sido evaluado más recientemente, mostrando eficacia y buen perfil de seguridad <sup>[8]</sup>, siendo los efectos colaterales más frecuentes cefalea (18.5 %), y amenorrea (7.5 % antes de las 8 semanas, y 40.5 % a las 52 semanas de tratamiento).

La indicación es administrar progestágenos para reducir el dolor asociado a endometriosis. Es necesario tener en cuenta los diferentes efectos secundarios al elegir el tipo de progestágeno.

Una revisión sistemática <sup>(9)</sup> mostró una adecuada eficacia del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) en reducción del dolor, mientras que un reciente estudio controlado aleatorizado <sup>(10)</sup> mostró eficacia comparable entre el SIU-LNG y el implante subdérmico liberador de etonogestrel.

Se recomienda prescribir un SIU-LNG o un implante subdérmico liberador de etonogestrel para reducir el dolor asociado a endometriosis.

El Danazol, un esteroide sintético derivado de la etinil testosterona, fue utilizado durante muchos años para el tratamiento médico de la endometriosis. Sin embargo, los severos efectos secundarios de tipo androgénico motivaron su interrupción, y actualmente ya no está indicado su uso.

## **2 C. Agonistas de la GnRH:**

Los agonistas de la GnRH han mostrado ser más efectivos que el placebo para reducir el dolor asociado a endometriosis <sup>(11)</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes relacionados al hipoestrogenismo son bochornos, sequedad vaginal, cefalea y disminución de la libido. Adicionalmente, la reducción de la densidad mineral ósea es un efecto no deseado en tratamientos prolongados con agonistas de GnRH. Se han empleado diferentes alternativas de terapia adicional al agonista de GnRH ("add-back") para prevenir la pérdida ósea: acetato de noretisterona, combinaciones estrógeno-progestina, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, bifosfonatos, tibolona y testosterona. En un metaanálisis de Wu y col <sup>(12)</sup> se encontró efecto favorable en densidad mineral ósea en columna lumbar en pacientes que recibieron terapia add-back, sin afectar el beneficio obtenido en reducción del dolor. Se recomienda prescribir agonistas de GnRH para reducir el dolor asociado a endometriosis, aunque la evidencia es limitada respecto a la dosis o duración del tratamiento. Es preferible indicarlo como segunda línea de tratamiento debido a los efectos secundarios (cuando los anticonceptivos o progestágenos han sido inefectivos).

Se debería considerar el uso de terapia hormonal combinada add-back junto con los agonistas de GnRH, para prevenir pérdida ósea y síntomas hipoestrogénicos.

## **2 D. Antagonistas de GnRH:**

Se ha estudiado el efecto de diferentes formulaciones orales de antagonistas de GnRH (elagolix, linzagolix, relugolix). La ESHRE considera como recomendación débil que se puede indicar terapia con antagonistas de GnRH para reducir el dolor asociado a endometriosis, aunque la evidencia es limitada respecto a la dosis y duración del tratamiento <sup>(1)</sup>.

## **2 E. Inhibidores de aromatasa:**

En mujeres con dolor asociado a endometriosis que es refractario a otros tratamientos médicos o quirúrgicos, se recomienda indicar Letrozol, que ha mostrado eficacia en la reducción del dolor. Se puede tomar en combinación con anticonceptivos orales, progestágenos, agonistas o antagonistas de GnRH.

## **3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Se sugiere ofrecer la cirugía como una de las opciones para reducir el dolor asociado a endometriosis (recomendación fuerte). Existen pocos y pequeños estudios que comparan la laparoscopia operatoria con la laparoscopia solo diagnóstica en reducción del dolor. Sin embargo, una reciente investigación revela un incremento significativo en la calidad de vida en pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico laparoscópico <sup>[13]</sup>.

Existe poca evidencia que demuestre que la cirugía para tratar solamente la endometriosis peritoneal superficial mejore los síntomas y la calidad de vida. Sin embargo, se ha encontrado un mayor alivio del dolor en pacientes con un estadio más avanzado, sometidas a tratamiento quirúrgico laparoscópico <sup>[14]</sup>.

Durante la cirugía sería preferible realizar la excisión en lugar de ablación de implantes endometriósicos para reducir el dolor asociado a endometriosis (recomendación débil), especialmente en lesiones endometriósicas profundas <sup>[1, 15]</sup>. Por lo tanto, es indispensable un adecuado y preciso diagnóstico preoperatorio apoyado por imágenes, incluyendo resonancia magnética.

Se requieren grandes estudios prospectivos, aleatorizados y doble ciego, para saber si el tratamiento de las lesiones endometriósicas superficiales reduce el dolor o mejora la calidad de vida.

La interrupción quirúrgica de las fibras nerviosas pélvicas para el manejo del dolor asociado a endometriosis ha sido analizada en un metaanálisis por Proctor y col <sup>[16]</sup>. La ablación laparoscópica del nervio útero-sacro (LUNA) no ha mostrado ser beneficiosa. La neurectomía presacra (PSN) podría ser beneficiosa para reducir el dolor en la línea media asociado a endometriosis, pero hay que considerar que requiere una gran habilidad y experiencia quirúrgica, y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, como sangrado intraoperatorio, estreñimiento y urgencia urinaria.

## **3 A. Cirugía de endometrioma:**

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen el impacto sobre el dolor en mujeres con endometrioma que son sometidas a quistectomía comparado con no tratamiento <sup>[1]</sup>.

Durante la cirugía del endometrioma se debería extirpar el quiste (quistectomía), en lugar de solo realizar drenaje o coagulación, debido a que ha mostrado menor recurrencia del endometrioma y mayor reducción del dolor <sup>(17)</sup>. Un metaanálisis sobre el efecto de la escleroterapia con etanol mostró similar tasa de embarazos que la quistectomía laparoscópica <sup>(18)</sup>. Un estudio retrospectivo <sup>(19)</sup> reveló un incremento en la tasa de nacidos vivos en mujeres con endometrioma sometidas a escleroterapia con etanol, antes de la FIV, comparado con aquellas mujeres con endometrioma sometidas solo a FIV (OR 2.68; 95 %CI 1.13 - 6.36).

Es muy importante extremar las precauciones para minimizar el daño ovárico durante la cirugía del endometrioma. Una reciente revisión sistemática ha mostrado que la quistectomía, especialmente de endometriomas bilaterales, tiene un efecto deletéreo y sostenido sobre la reserva ovárica <sup>(20)</sup>. Este impacto negativo sobre la reserva ovárica es mucho más severo en caso de una segunda cirugía ovárica por endometrioma recurrente <sup>(21)</sup>.

En toda paciente con endometrioma y dolor pélvico, se debe investigar la presencia de endometriosis profunda, mediante los exámenes auxiliares mencionados en el capítulo I.

### **3 B. Cirugía de endometriosis profunda:**

La endometriosis profunda se extiende debajo del peritoneo y puede afectar los ligamentos útero-sacros, las paredes laterales de la pelvis, tabique recto-vaginal, vagina, intestino, vejiga y uréter. Es necesario un diagnóstico preciso sobre la ubicación y extensión de los implantes endometriósicos profundos para planificar un adecuado tratamiento quirúrgico. Durante la cirugía habitualmente se realiza la excisión o extirpación de estos nódulos.

En un estudio multicéntrico de casi 5 000 mujeres sometidas a excisión laparoscópica de endometriosis profunda recto-vaginal, con un seguimiento de dos años, mostró una reducción significativa del dolor premenstrual, menstrual y no cíclico, dispareunia profunda y disquezia, con mejoría en calidad de vida <sup>(22)</sup>.

Se recomienda que las mujeres con endometriosis profunda sean referidas a un centro de salud especializado nivel 3 a, y a cirujanos con experiencia en el manejo quirúrgico de esta patología. La cirugía debe preservar los nervios pélvicos. Las pacientes deben ser adecuadamente informadas sobre los potenciales riesgos y beneficios de esta cirugía.

En casos de endometriosis colorectal, la cirugía radical extirpando totalmente las lesiones endometriósicas, se asocia a mejoría significativa del dolor, habiéndose encontrado también impacto favorable sobre la fertilidad <sup>(23)</sup>. Es preferible el abordaje laparoscópico debido a las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva, una menor estancia hospitalaria y recuperación postoperatoria más rápida. La resección segmentaria es lo indicado en endometriosis de colon sigmoides. En casos de

endometriosis profunda de recto, el tratamiento quirúrgico debe ser individualizado: "afeitado" superficial, resección discoide o resección segmentaria.

La endometriosis de vejiga requiere usualmente excisión de la lesión y cierre primario de la lesión vesical. Las lesiones ureterales pueden ser extirpadas previo cateterismo ureteral, aunque podría requerir excisión segmentaria con anastomosis término-terminal o reimplante (ureteroneocistostomía), en caso de obstrucción significativa o lesiones intrínsecas.

### **3 C. Histerectomía para dolor asociado a endometriosis:**

En aquellas pacientes que no responden a tratamientos más conservadores, y que ya no desean embarazo, se puede considerar la histerectomía (con o sin ooforectomía), con remoción de todas las lesiones endometriósicas visibles. Esa opción podría ser particularmente adecuada en caso de adenomiosis significativa concomitante. Se debe explicar a las pacientes que este procedimiento no necesariamente cura los síntomas de la enfermedad. Si se decide retirar los ovarios, considerar las consecuencias a largo plazo de la menopausia temprana y la posible necesidad de terapia hormonal de reemplazo.

## **4. TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE A LA CIRUGÍA**

Una revisión Cochrane reciente <sup>[24]</sup> muestra que el tratamiento médico preoperatorio no mejora el pronóstico de la cirugía, por lo que no se debe administrar con este objetivo.

El tratamiento médico postoperatorio, con agonistas de GnRH, progestágenos, Letrozol o anticonceptivos orales combinados, ha mostrado que disminuye la recurrencia del dolor en un 30 % durante el primer año, y reduce la recurrencia de enfermedad en un 70 % <sup>[24]</sup>. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel postoperatorio ha mostrado eficacia en reducir el dolor asociado a endometriosis <sup>[25]</sup>. Por lo tanto, se puede indicar terapia médica postoperatoria en mujeres que no desean embarazo inmediato, con el objetivo de mejorar el efecto de la cirugía sobre el dolor asociado a endometriosis.

Es importante que el médico tratante comparta con la paciente, luego de informarle efectos secundarios, costos, eficacia, y accesibilidad, y tomando en cuenta las preferencias individuales, la decisión de seguir tratamiento médico o quirúrgico para el dolor asociado a endometriosis.

Aún no existe evidencia concluyente que indique si un tratamiento es mejor que otro. Se han postulado diversas estrategias de manejo no médico para endometriosis e infertilidad y dolor pélvico, tales como medicina china, electroterapia, acupuntura, fisioterapia, ejercicio y nutrición. Sin embargo, los estudios son pequeños y de baja calidad. Se necesitan ensayos clínicos adecuadamente diseñados. Las pacientes tienen mucho interés en terapias alternativas no quirúrgicas y evitar tratamientos médicos prolongados <sup>[1]</sup>.

# Referencias

---

1. ESHRE Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embriology. 2022.
2. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: Cd004753.
3. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, Middleton LJ, Koscielniak M, Szubert W, Doust AM, Daniels JP. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396: 909-917.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management: NICE guideline NG73. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/evidence> 2017; September 2017: 191-208.
5. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in wome with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24: 61-70.
6. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: Cd001019
7. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
8. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 523-529.
9. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res* 2013;41: 548-558.
10. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25: 133-140.
11. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd008475.
12. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290: 513-523.
13. Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrao MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26: 266-278.
14. Ball E, Karavadra B, Kremer-Yeatman BJ, Mustard C, Lee KM, Bhogal S, Dodds J, Horne AW, Allotey J, Rivas C. Systematic review of patient-specific pre-operative predictors of pain improvement to endometriosis surgery. *Reproduction and Fertility* 2021;2: 69-80.
15. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24: 747-756.
16. Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
17. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
18. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108: 117-124.

19. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, Courbiere B. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis. *PLoS One* 2020;15: e0239846.
20. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25: 375-391.
21. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertility and sterility* 2015;103: 738-743.
22. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8: e018924.
23. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209: 86-94.
24. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11: Cd003678.
25. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119: 519-526.

# Capítulo III

## ENDOMETRIOSIS Y FERTILIDAD

### INFERTILIDAD ASOCIADA A ENDOMETRIOSIS: ASPECTOS DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y OPCIONES DE TRATAMIENTO

*Dr. Karl Ygor Pérez Solf. Ginecólogo Obstetra*

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que en mujeres en edad reproductiva pueden causar dolor e infertilidad. El estándar de referencia para el diagnóstico de endometriosis es la laparoscopia, incluyendo preferentemente la verificación histológica mediante biopsia de las lesiones sospechosas. En vista que la cirugía es invasiva y costosa, la verdadera prevalencia de endometriosis en mujeres en edad reproductiva sigue siendo incierta. La prevalencia general estimada de la endometriosis en estudios basados en la población varía del 0,8 % al 6 % <sup>[1,2,3]</sup>; sin embargo, en mujeres subfértiles la prevalencia parece ser considerablemente mayor, oscilando entre el 20 % y el 50 %, pero con una variación significativa según los períodos de tiempo y la edad de las pacientes <sup>[4,5]</sup>. En un gran estudio de cohortes en mujeres en edad reproductiva, el riesgo de infertilidad se duplicó en mujeres <35 años con endometriosis en comparación con mujeres sin endometriosis <sup>[6]</sup>. Por lo tanto, la endometriosis es una causa frecuente de infertilidad, ya sea por sí sola o junto con otros factores que reducen la fertilidad.

### Clasificación para fertilidad

---

Un sistema de clasificación más reciente es el índice de fertilidad de la endometriosis (EFI). Este sistema de clasificación se basa en las puntuaciones de puntos del sistema ASRM combinadas con información anamnésica y posquirúrgica adicional <sup>[7,8,9]</sup>. El EFI

otorga una puntuación de cero a 10 puntos, y la puntuación predice bien los resultados de los tratamientos posteriores que no son de FIV. Después de 3 años, las que tenían una puntuación de 0 a 3 tenían solo un 10 % de probabilidades de quedar embarazadas, mientras que las que tenían la puntuación más alta de 9 a 10 puntos tenían una tasa de éxito de aproximadamente el 75 %. Se encontraron resultados similares en las validaciones externas del EFI <sup>(10,11)</sup>, el último estudio incluyó resultados de tratamientos de fertilización in vitro FIV y no FIV.

## Etiología

---

Aunque existen muchas teorías sobre el desarrollo de la endometriosis, la más generalmente aceptada es que puede iniciarse por flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio. Las células epiteliales derivadas del desprendimiento de tejido endometrial pueden implantarse en el peritoneo, los ovarios o en el espacio rectovaginal. Una vez establecidas, estas lesiones endometriósicas sensibles a las hormonas y cíclicamente activas provocan reacciones inflamatorias agudas y luego crónicas, y conducen a adherencias pélvicas, dolor e infertilidad. Sin embargo, la susceptibilidad individual a la endometriosis está influenciada por factores genéticos, anatómicos, endocrinos y ambientales <sup>(12)</sup>.

La experiencia clínica sugiere que, al menos en algunas mujeres con endometriosis establecida, la enfermedad es progresiva y provoca dolor y subfertilidad cada vez más graves <sup>(13)</sup>. Parece haber una asociación entre la extensión de la enfermedad y el grado de fertilidad espontánea reducida en la endometriosis, aunque la fuerza de esta asociación es variable <sup>(8)</sup>. Entre las mujeres con endometriosis mínima/leve, aproximadamente el 50 % podrá concebir sin tratamiento, mientras que en las mujeres con enfermedad moderada, solo el 25 % concebirá espontáneamente, y se producen pocas concepciones espontáneas en el caso de enfermedad grave <sup>(14)</sup>. De hecho, la tasa de embarazo espontáneo es comparable entre mujeres con endometriosis mínima/leve y mujeres con infertilidad inexplicable, lo que indica que la endometriosis mínima/leve puede tener un efecto modesto sobre la fertilidad <sup>(15)</sup>. No obstante, las lesiones peritoneales superficiales se asocian más estrechamente con la infertilidad que el endometrioma y la endometriosis profundamente infiltrante <sup>(16)</sup>. Sin embargo, la enfermedad extensa con adherencias pélvicas y obliteración del fondo de saco puede provocar infertilidad debido a la oclusión del ostium tubárico que compromete el paso de los espermatozoides, agravado aún más por la incrustación de los ovarios en las adherencias. No obstante, en ausencia de distorsiones mecánicas importantes en la endometriosis moderada, se deben considerar mecanismos patogénicos alternativos de la infertilidad asociada a la endometriosis (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Posibles causas de fertilidad reducida en mujeres con endometriosis

- Adherencias
- Inflamación intraperitoneal crónica
- Foliculogénesis perturbada
- Folículo no roto luteinizado
- Defectos de la fase lútea
- Resistencia a la progesterona
- Efectos perjudiciales sobre los espermatozoides
- Anticuerpos contra el endometrio
- Motilidad uterotubárica disfuncional

La inflamación intraperitoneal crónica es un rasgo característico de la endometriosis <sup>[17-19]</sup>. De acuerdo con un modelo de enfermedad probable, los implantes peritoneales endometriósicos inducen una reacción inflamatoria aguda, que se asocia con el reclutamiento y la activación de subconjuntos de células T colaboradoras y T reguladoras (Treg). Después de la resolución de la fase aguda, los monocitos/macrófagos mantienen una inflamación crónica, lo que contribuye a la formación de adherencias peritoneales y la angiogénesis. Este modelo está respaldado por experimentos con animales y algunos datos humanos. En los babuinos, la inoculación peritoneal del endometrio menstrual induce el agotamiento de las células Treg periféricas, que se acumulan cada vez más en el tejido endometrial ectópico y contribuyen a la supervivencia de las lesiones <sup>[20]</sup>. En ratones, las células T helper tipo 1 activadas contribuyen a la formación de adherencias peritoneales <sup>[21]</sup>; los macrófagos activados alternativamente (M2) promueven el crecimiento y la supervivencia de las lesiones endometriósicas, mientras que los macrófagos inflamatorios M1 modulan su absorción <sup>[22]</sup>. En las mujeres, la mayoría de los datos respaldan una mayor presencia de mediadores inflamatorios (citoquinas y prostaglandinas) en el líquido peritoneal en la endometriosis <sup>[23]</sup>. La concentración de células Treg periféricas se reduce, mientras que las células Treg intraperitoneales aumentan <sup>[24]</sup>. Las células Treg intraperitoneales pueden suprimir las células T efectoras y promover la proliferación e invasión de las células del estroma endometrial <sup>[25]</sup>. Los macrófagos en las lesiones ectópicas típicamente están polarizados hacia M2, sin embargo, existe un sesgo hacia M1 entre los macrófagos del endometrio eutópico en mujeres con endometriosis <sup>[26]</sup>. En particular, un artículo reciente identificó un perfil de citoquinas relacionado con la endometriosis, que podría estar vinculado a la activación de los macrófagos <sup>[27]</sup>.

La inflamación crónica en la endometriosis puede afectar la fertilidad por varias vías. El aumento de la concentración de interleucina-1B (IL-1B), IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  en los folículos adyacentes a los endometriomas se asocia con una respuesta ovárica reducida <sup>[28]</sup>. El nivel de IL-6 en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis está elevado y esta citoquina puede inhibir la motilidad de los espermatozoides <sup>[29,30]</sup> y los mediadores inflamatorios del líquido peritoneal también pueden contribuir al daño del ADN espermático <sup>[31]</sup>. Además, el estrés oxidativo, las prostaglandinas y las citoquinas pueden interferir con las interacciones entre el ovocito y el espermatozoide, perjudicar el desarrollo del embrión y dificultar la implantación <sup>[32]</sup>.

La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario puede contribuir a la infertilidad en pacientes que presentan una fase folicular prolongada, niveles séricos bajos de estradiol y una concentración máxima reducida de hormona luteinizante <sup>[33]</sup>. La disfunción pituitaria en la endometriosis predeciría una foliculogénesis alterada, una calidad reducida de los ovocitos y/o una receptividad endometrial reducida. De hecho, estas anomalías se han demostrado en algunos estudios, pero los hallazgos son equívocos <sup>[32,34]</sup>.

La secreción normal de progesterona y la capacidad de respuesta del endometrio a su efecto durante la fase lútea son obligatorias para la transición del endometrio de una etapa proliferativa a una secretora y receptiva. En la endometriosis, la expresión reducida de los receptores de progesterona en el endometrio puede causar resistencia a la progesterona <sup>[35]</sup>. Además, la progesterona induce la expresión de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD17B2), que metaboliza el estradiol biológicamente potente a la estrona menos potente. En mujeres con endometriosis y resistencia a la progesterona, la función endometrial puede verse afectada por un aumento de la bioactividad estrogénica tras la pérdida de la actividad HSD17B2 <sup>[36]</sup>. De hecho, un entorno estrogénico aumentado induce respuestas inflamatorias en el tejido endometriósico, caracterizadas por niveles elevados de muchas citoquinas inflamatorias <sup>[37]</sup>.

La donación de ovocitos es un modelo clínico instructivo para diseccionar los efectos de la receptividad endometrial de la competencia de los ovocitos en la infertilidad asociada a la endometriosis. Una revisión reciente de estudios de donación de ovocitos encontró que las pacientes que reciben ovocitos de donantes con endometriosis logran tasas más bajas de implantación y embarazo, mientras que el estado de la receptora no influye en el resultado del tratamiento <sup>[38]</sup>. Esto sugiere que un potencial de fertilidad reducido en mujeres con endometriosis puede ser el resultado de una mala calidad de los ovocitos en lugar de un endometrio defectuoso. Sin embargo, se han detectado niveles elevados de anticuerpos antiendometriales en el suero de mujeres con endometriosis, y la unión de dichos anticuerpos a los antígenos endometriales puede causar fallas en la implantación <sup>[39]</sup>.

En mujeres fértiles, el folículo dominante se romperá y liberará el complejo ovocito-cúmulo dentro de las 38 h posteriores al aumento de la hormona luteinizante. Ocasionalmente,

el folículo sufre luteinización, pero no logra romperse y liberar el óvulo, una condición denominada síndrome del folículo luteinizado no roto (LUF). El síndrome LUF no se puede diagnosticar mediante análisis hormonales, solo mediante ecografías repetidas que demuestran la presencia de folículos intactos. Las mujeres con endometriosis tienen una mayor prevalencia del síndrome LUF que las mujeres sin endometriosis <sup>[40]</sup>. Además, se ha demostrado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que a menudo se recetan para la dismenorrea aumentan el riesgo de síndrome LUF. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhiben la ciclooxigenasa con la consiguiente baja producción de prostaglandinas en los ovarios, la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz y la pérdida de la ruptura del folículo <sup>[41]</sup>.

En el útero, las contracciones musculares coordinadas mejoran el transporte de esperma a las trompas de Falopio, donde los espermatozoides se capacitan e hiperactivan para llegar a la parte ampular de la trompa y fertilizar el óvulo. Después de la fertilización, el embrión es transportado pasivamente a través de la trompa de Falopio hasta la cavidad uterina. En la endometriosis, la disperistalsis uterotubárica puede contribuir a la infertilidad debido a la alteración del transporte de gametos y embriones <sup>[42]</sup>.

## Factores de Riesgo reproductivo

---

En términos de factores reproductivos y ginecológicos, la mayoría de los factores de riesgo asociados con la endometriosis se centran en la edad de la menarquia, la duración del ciclo menstrual, la duración del flujo y la paridad <sup>[43]</sup>. La menarquia que comienza a una edad temprana y los ciclos menstruales largos y abundantes se han correlacionado con un mayor riesgo debido a las concentraciones más altas de estradiol y estrona <sup>[44]</sup> mientras que la paridad y el uso de anticonceptivos orales <sup>[45]</sup> se relacionaron con el estado de protección. A pesar de que se ha pensado que la ligadura de trompas disminuye el riesgo de la enfermedad al inhibir que las células endometriales lleguen al compartimento pélvico <sup>[46]</sup>, las pacientes que reciben este tratamiento podrían representar un grupo sesgado de pacientes asintomáticas con menos problemas ginecológicos y reproductivos que las mujeres que buscan métodos anticonceptivos no quirúrgicos, lo que dificulta la interpretación de la asociación.

Se han realizado esfuerzos globales que combinan tecnologías genéticas y genómicas para proporcionar información sobre la fisiopatología de esta enfermedad, lo que ha dado como resultado el descubrimiento de varias regiones vinculadas a un mayor riesgo de endometriosis <sup>[47]</sup>. Hasta la fecha, los equipos de investigación han identificado de 14 a 16 regiones genómicas correlacionadas con un mayor riesgo de aparición de endometriosis. Se ha reconocido que los cromosomas 1, 9, 12 muestran varios genes diana potenciales, como LINC00339, CDC42, CDKN2A-AS1 y VEZT, que

tienen una regulación genética alterada<sup>[48]</sup>. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para identificar genes objetivo en cada región para determinar cómo funcionan las alteraciones de estos objetivos para aumentar el riesgo de desarrollar endometriosis.

Además, se han obtenido conocimientos recientes a través del estudio de esta enfermedad desde una perspectiva genética/epigenética, lo que sugiere que las lesiones endometriósicas podrían desarrollarse mediante la implantación de células endometriales flotantes que poseen defectos de ADN heredados y no expresados, un proceso ayudado por otros factores como desequilibrios inmunológicos, inflamación y alteraciones del estrés oxidativo<sup>[49]</sup>.

## Mecanismos implicados en la patogenia de la infertilidad asociada a la endometriosis

---

Comprender los intrincados mecanismos relacionados con la etiopatogenia de la endometriosis y la infertilidad como complicación fue una tarea enigmática en la era de las técnicas de diagnóstico limitadas, cuando las herramientas genéticas, citogenéticas y moleculares aún no estaban completamente desarrolladas. Aunque varios estudios se han centrado en el tema, todavía hay poco acuerdo sobre todos los aspectos que vinculan a estas dos entidades médicas. Hasta la fecha, en el caso de no objetivar distorsiones anatómicas como adherencias y tejido fibrótico, pocos mecanismos arrojan luz sobre los pasos exactos que conducen a la infertilidad<sup>[50]</sup>.

A lo largo de los años, la teoría más reconocida sobre la etiopatogenia de la endometriosis fue la de la menstruación retrógrada, descrita por la implantación de células endometriales en diferentes localizaciones peritoneales, células que eluden las trompas de Falopio y se implantan en el peritoneo, donde ayuda el microambiente inmunitario recién creado. de la supervivencia de estas células<sup>[51]</sup>.

Mientras que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que involucra la presencia de tejido endometrial extrauterino, la adenomiosis es una condición benigna que ocurre a nivel del útero, dentro del miometrio, y se caracteriza por la presencia de glándulas de tejido endometrial ectópico y estroma en esta área<sup>[52,53]</sup>. Esta condición particular generalmente se diagnostica mientras se investigan a otras comorbilidades ginecológicas, como fibromas uterinos y endometriosis<sup>[54,55,56]</sup>. Se han propuesto varias hipótesis, pero una definición común de adenomiosis sigue siendo controvertida debido a las teorías sobre la patogenia, los criterios diagnósticos y las clasificaciones de esta enfermedad.

En algún momento la adenomiosis, que tiene muchas características en común con la endometriosis y que a menudo, coexiste con esta <sup>[57, 58, 59]</sup>, se consideran dos entidades patológicas diferentes. Tras numerosos estudios sobre estas dos enfermedades ginecológicas tan similares, luego que la adenomiosis se denominó endometriosis interna <sup>[60, 61]</sup> se descubrieron muchas diferencias en las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo y la patogenia. Sin embargo, hay muchas similitudes entre las dos condiciones en términos de aberraciones moleculares, trastornos hormonales y del sistema inmunológico y manifestaciones clínicas.

Con respecto a la fertilidad femenina, se ha sugerido que entre el 30 y el 50 % de las diagnosticadas con endometriosis son infértiles <sup>[62]</sup>, con un aumento de hasta el 80 % en dichas pacientes después de técnicas de reproducción asistida (TRA) <sup>[63]</sup>. Aunque la adenomiosis se ha considerado una condición uterina típica identificada en mujeres multíparas mayores de 40 años, estudios recientes y modernos métodos de diagnóstico por imágenes han demostrado la presencia de esta enfermedad también en mujeres jóvenes. Con respecto a la asociación con infertilidad y falla reproductiva, la evidencia sugiere que el porcentaje de prevalencia de adenomiosis es variable entre 20 % y 40 % en casos de pérdida recurrente de embarazo, y alrededor del 35 % se informó en falla previa de TRA <sup>[64, 65, 66, 67, 68]</sup>.

Los cambios funcionales y estructurales en el endometrio eutópico y el miometrio interno son característicos de la endometriosis y la adenomiosis, y estos cambios tienen consecuencias negativas para la fertilidad femenina. La receptividad endometrial alterada en pacientes con endometriosis y adenomiosis también está relacionada con algunos eventos moleculares que están asociados con el proceso de implantación y desarrollo embrionario.

El trastorno de estos procesos se asocia con una mayor probabilidad de expresiones moleculares endometriales anormales de genes que forman parte de la familia de genes homeobox (Hox), así como otros factores autocrinos y paracrinos, factores de crecimiento y transcripción, hormonas esteroides, moléculas de adhesión celular, mediadores inmunitarios e inflamatorios, y otros factores, como la contractilidad miometrial y el peristaltismo uterino <sup>[65]</sup>.

Junto con los avances tecnológicos, se han propuesto varios mecanismos nuevos que podrían explicar este vínculo, como las anomalías endocrinas e inmunológicas. Desde una perspectiva endocrina, la mayoría de las teorías tienen en cuenta defectos en la foliculogénesis y la ovulación, así como niveles séricos hormonales anormales, como la hiperprolactinemia. Los mecanismos relacionados con las alteraciones inmunológicas se centran en eventos como la fagocitosis de los espermatozoides, la embriotoxicidad y los defectos de implantación que ocurren debido a la alteración a nivel molecular <sup>[65]</sup>. Sin embargo, varios factores complican los avances de este dominio de investigación debido a cuestiones relacionadas con la enfermedad, como la heterogeneidad fenotípica y las

tasas más altas de subdiagnóstico en comparación con otras enfermedades, así como problemas de gestión debido a la falta de indexación y registro exhaustivos a escala nacional e internacional.

### **a. Mecanismos genéticos y moleculares relacionados con la patogenia de la endometriosis**

Aunque la teoría de la menstruación retrógrada todavía se acepta como la explicación más factible para la aparición de la endometriosis, la evidencia sustenta nuevas teorías como la “teoría embrionaria” o la teoría epigenética. Esta hipótesis tiene en cuenta que, durante la organogénesis, algunos de los genes implicados en la diferenciación del tracto urogenital podrían volverse irregulares, lo que daría lugar a anomalías anatómicas, así como a la mala ubicación de las células madre <sup>(66)</sup>.

Los primeros estudios sobre la predisposición genética de esta dolencia se realizaron en 1981 cuando Simpson y colaboradores <sup>(69)</sup> observaron que el 61 % de las mujeres incluidas en el estudio tenían un familiar de primer grado (madre o hermana) que padecía endometriosis grave y solo 23 % de las mujeres con endometriosis no tenían tales conexiones <sup>(70, 71)</sup>. A pesar de las numerosas discrepancias sobre la prevalencia de endometriosis en familiares de primer grado citadas en diferentes publicaciones, varios otros estudios demostraron la existencia de un patrón hereditario <sup>(72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80)</sup>. Se ha confirmado que las intrincadas interacciones genéticas relacionadas no solo con la regulación del ciclo celular sino también con la síntesis de diversas moléculas, como factores de crecimiento, receptores hormonales y moléculas de adhesión, constituyen un estado genético especial que predispone a las mujeres a desarrollar endometriosis <sup>(74, 81)</sup>. Los estudios de cohortes de conjuntos de población de varias regiones del mundo mostraron que algunos genotipos están correlacionados con una mayor prevalencia de endometriosis. Después de analizar varios grupos de población de países como Cerdeña, Turquía, Brasil, Taiwán o Australia, se ha sugerido que la causa de una mayor prevalencia de endometriosis podría depender de interacciones entre alelos de riesgo específicos <sup>(71, 78 81, 82)</sup>.

Hallazgos recientes de Rekker *et al.* (2018) sugirió que cambiar los patrones de expresión de miARN de las células del estroma endometrial podría estar involucrado en la patogénesis de la endometriosis <sup>(83)</sup>. En sus esfuerzos, el equipo de investigación descubrió 21 miARN con expresiones tan modificadas, uno de ellos es miR-139-5p. Este miRNA tiene una implicación directa en la regulación del gen homeobox, presentando un resultado supresor en los genes HOXA9 y HOXA10 <sup>(83, 84)</sup>. Boergese *et al.* y varios otros investigadores publicaron estudios con respecto a miRNA y su expresión en las lesiones de endometriosis, con los resultados resumidos que se muestran en Tabla 1. Aunque el papel de los microARN se ha investigado intensamente, todavía hay datos inconsistentes con respecto a la regulación de los procesos involucrados en la

generación de lesiones endometriósicas, ya que las células exhiben firmas de miARN heterogéneas con diversas propiedades.

Se han realizado muchos estudios para identificar el polimorfismo de genes implicados en diversas vías moleculares específicas de la patogenia de varias enfermedades, especialmente aquellas con una respuesta inmunológica inapropiada, como la endometriosis.

Entre las vías implicadas en la respuesta inmunitaria que se interrumpen en enfermedades autoinmunes, procesos inflamatorios, alergias y endometriosis, la familia de genes que regulan los receptores tipo Toll (TLR) <sup>[94, 95]</sup>, tipos de moléculas que regulan la activación de vías de respuesta inmune e inflamación que también podrían estar desreguladas. Hasta la fecha, se han identificado más de 13 miembros de la familia TLR, siendo los más estudiados el receptor Toll-like 4 (TLR4) y el receptor Toll-like 2 (TLR2) <sup>[96, 97, 98]</sup>, aunque la presencia de TLR 1 a TLR 6 (TLR1, 2, 3, 4, 5 y 6), se informó en el epitelio de diferentes regiones del endocérvix, el endometrio y las trompas uterinas en pacientes con endometriosis. <sup>[96, 98, 99]</sup>.

Los receptores TLR regulan la actividad de los factores inmunitarios e inflamatorios que modulan la respuesta inmunitaria innata y la activación de la fase de inflamación persistente al desencadenar el estrés oxidativo. Debido a la activación de la vía de señalización de TLR4, se inician algunos procesos específicos para la proliferación endometrial mediante la secreción de citoquinas y otras células inmunitarias específicas responsables de la regulación del microambiente inflamatorio 100. Algunos estudios han demostrado que la expresión de TLR4 está disminuida en pacientes con endometriosis <sup>[96, 97, 98, 99, 101]</sup>.

## **b. Rasgos bioquímicos e inmunológicos que asocian la infertilidad con la endometriosis**

El vínculo entre la infertilidad y la endometriosis es complejo, y comprenderlo implica desentrañar múltiples vías intrincadas. Desde una perspectiva bioquímica, el estrés oxidativo representa uno de los factores más investigados relacionados con la infertilidad inducida por el endometrio. El aumento aberrante de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) resultó del impacto del metabolismo del oxígeno en las células endometriales al dañar no solo las proteínas y los lípidos sino también la estructura del ADN, alterando así el ciclo y la función celular. Un estudio centrado en la evaluación de los desequilibrios bioquímicos de las mujeres sometidas a cirugía por problemas ginecológicos encontró niveles séricos elevados de dichos marcadores, incluidos productos de proteínas de oxidación avanzada, así como nitratos/nitritos, especialmente en pacientes que padecían etapas avanzadas de enfermedad endometrial <sup>[68]</sup>.

Al igual que con cualquier otra afección inflamatoria crónica, varios estudios han demostrado que la endometriosis se caracteriza por un panorama complejo de niveles elevados de

moléculas inflamatorias como citoquinas, prostaglandinas y metaloproteinasas, lo que favorece en el desarrollo y progreso de la enfermedad <sup>(102, 103, 104)</sup>. Se cree que algunas citoquinas y quimiocinas que se encuentran en niveles elevados en el suero de pacientes que padecen endometriosis participan en la generación del estado inflamatorio, de los cuales interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, factor de necrosis tumoral (TNF), proteína quimioatrayente de monocitos 1, y RANTES, representan algunas de las moléculas más estudiadas <sup>105, 106</sup>. Como paso final de cualquier proceso inflamatorio, la fibrosis, una característica principal de la endometriosis, está fuertemente influenciada por la interacción de las moléculas inflamatorias. Desde la generación del tejido de granulación hasta la diferenciación miofibroblástica, se han identificado varias moléculas que participan en la progresión de la enfermedad, de las cuales la actina del músculo liso alfa ( $\alpha$ -SMA) representa un marcador muy estudiado <sup>(107, 108)</sup>. Aunque se ha centrado mucho interés en este tema debido a su relevancia clínica, los mecanismos por los que se inicia la fibrosis aún no están claros. Varios estudios sobre el ambiente inflamatorio también sacaron a la luz que varias moléculas, como las moléculas de adhesión, VCAM-1 e ICAM-1, y las metaloproteinasas, MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-9, presentaron niveles aumentados en el suero de pacientes que sufren de endometriosis <sup>(109, 110, 111)</sup>.

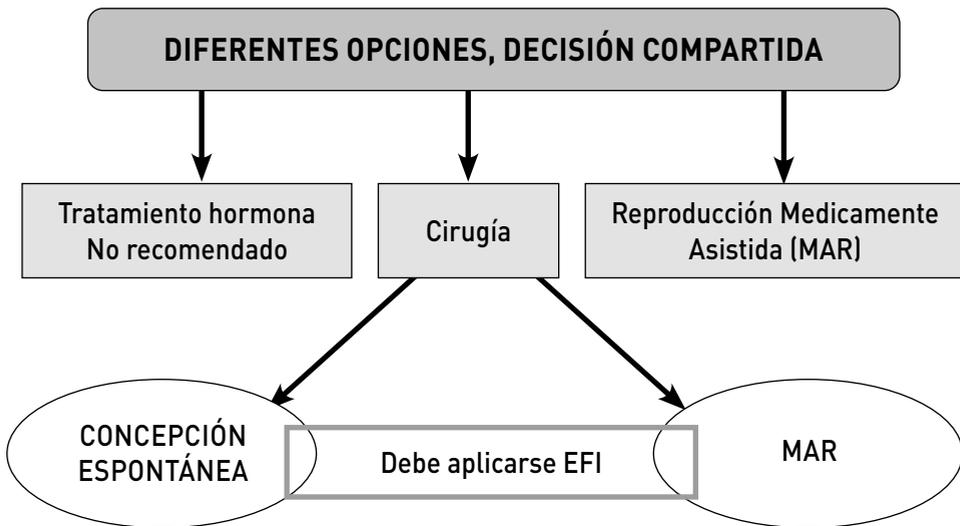
Con respecto a la teoría de la disfunción inmunológica, varios estudios de investigación centrados en el papel de la inmunidad humoral y celular en la generación y progresión de la enfermedad <sup>(111,112)</sup> encontraron que las respuestas aberrantes están presentes en una amplia gama de células, incluidos no solo los neutrófilos, los macrófagos y el comportamiento de las células asesinas naturales, pero también las células T y las células B <sup>[113]</sup>. Se cree que las células endometriales ectópicas que refluyen en el compartimiento peritoneal durante la menstruación retrógrada no pueden inducir la activación inmunológica que conduzca a su destrucción <sup>(114)</sup>. Un estudio que investigó las implicancias de los neutrófilos encontró que una tasa de apoptosis más baja era una de las características de estas células en los tejidos endometriósicos, lo que sugiere la presencia de factores antiapoptóticos en el plasma de mujeres que padecen la enfermedad <sup>(115)</sup>. Los macrófagos han sido el foco de varios estudios que demostraron la progresión de la enfermedad al estimular la angiogénesis a través de una mayor producción de VEGF, IL-8 y TNF alfa <sup>(116, 117)</sup>. Estudios recientes también informaron que la IL-6 podría alterar la citotoxicidad de las células NK, contribuyendo así a la disfunción inmunológica <sup>(118)</sup>. Se ha demostrado que varias otras citoquinas y quimioquinas están presentes en niveles séricos elevados en pacientes que padecen endometriosis, de las cuales algunas de las moléculas más investigadas son CCL5, CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL5, CXCL12 e IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 <sup>(119)</sup>. En relación con las alteraciones inmunológicas mediadas por células, los estudios se han centrado especialmente en el papel de las células T colaboradoras, las células T citotóxicas y las células B. Numerosos trabajos de investigación documentaron que las células T citotóxicas presentan una respuesta proliferativa baja, mientras que las células T auxiliares muestran una mayor actividad con respecto a las células endometriales ectópicas <sup>(120, 121, 122)</sup>. La activación de

las células B demostró ser anormal, sugerida no solo por el aumento de los niveles de IgG e IgA, sino también por el aumento de la producción de varios anticuerpos, como anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN y anticuerpos antifosfolípidos, lo que sugiere que la endometriosis también podría ser una enfermedad autoinmune <sup>(123)</sup>.

## Tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis

Las recomendaciones para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis se resumen en la Fig 1

**Figura 1.**  
Endometriosis e infertilidad



## Tratamiento Médico

---

**¿Son efectivas las terapias hormonales / médicas para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis?**

### SUPRESIÓN OVÁRICA

Está claro que como tratamiento único para tratar la endometriosis asociada a infertilidad, las terapias de supresión ovárica en general no son efectivas y no deben ser usadas. Por tanto, no deben ser recomendadas (Hughes *et al.* 2007).

## TERAPIAS HORMONALES O MÉDICAS COMO ADJUNTA A LA CIRUGÍA

A las mujeres que buscan un embarazo no se les debe recetar supresión hormonal posoperatoria con el único propósito de mejorar las tasas de embarazo en el futuro (Chen *et al.*, 2020).

A aquellas mujeres que no pueden intentar o deciden no concebir inmediatamente después de la cirugía se les puede ofrecer terapia hormonal ya que no afecta negativamente su fertilidad y mejora el resultado inmediato de la cirugía para el dolor (Chen *et al.* 2020).

## OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

En mujeres infértiles con endometriosis, los médicos no deben recetar pentoxifilina, otros medicamentos antiinflamatorios o letrozol fuera de la inducción de la ovulación para mejorar las tasas de embarazo natural (Alborzi *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2012).

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Esta sección se enfoca a la eficacia y seguridad para incrementar la posibilidad de embarazo en mujeres con endometriosis.

### **En mujeres con endometriosis, ¿es efectiva la cirugía para aumentar las posibilidades de embarazo natural?**

La laparoscopia quirúrgica podría ofrecerse como una opción de tratamiento para la infertilidad asociada a la endometriosis en la endometriosis en estadio I/II revisada de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (rASRM), ya que mejora la tasa de embarazo en curso (Jin y Ruiz Beguerie, 2014; Bafort *et al.*, 2020; Hodgson *et al.*, 2020 ).

- a. ENDOMETRIOSIS PERITONEAL. Solo se incluyen los estudios de rASRM en los estados I / II, y sus resultados se extrapolan a la endometriosis peritoneal.
- b. ENDOMETRIOMA. Los médicos pueden considerar la laparoscopia quirúrgica para el tratamiento de la infertilidad asociada al endometrioma, ya que puede aumentar la posibilidad de un embarazo natural, aunque no existen datos de estudios comparativos (Dan and Limin, 2013; Alborzi *et al.*, 2019; Candiani *et al.*, 2020).).
- c. ENDOMETRIOSIS PROFUNDA. DE. Aunque no existe evidencia convincente de que la laparoscopia quirúrgica para la endometriosis profunda mejore la fertilidad, la laparoscopia quirúrgica puede representar una opción de tratamiento en pacientes sintomáticas que desean concebir (Meuleman *et al.*, 2011; Vercellini *et al.*, 2012; Iversen *et al.*, 2017).

Se recomienda que la decisión de realizar la cirugía se guíe por la presencia o ausencia de síntomas de dolor, la edad y las preferencias de la paciente, el historial de cirugías previas, la presencia de otros factores de infertilidad, la reserva ovárica y el índice estimado de fertilidad por endometriosis (EFI).

## **Accediendo a la necesidad de reproducción asistida luego de cirugía**

### **¿Qué pacientes necesitan tratamiento con tecnología de reproducción asistida después de la cirugía?**

Si bien no se pudo formular ninguna recomendación, se concluyó que se debe asesorar a las mujeres sobre sus posibilidades de quedar embarazadas después de la cirugía. Para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del TAR después de la cirugía, se debe utilizar el EFI, ya que es validado, reproducible y beneficioso. Se deben tener en cuenta los resultados de otras investigaciones de fertilidad, como el análisis de espermatozoides de su pareja (*conclusión, no recomendación*).

## **REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA. MAR**

¿Es efectiva la reproducción médicamente asistida para la infertilidad asociada con la endometriosis?

## **INSEMINACIÓN INTRAUTERINA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS**

En mujeres infértiles con endometriosis en estadio I/II rASRM, los médicos pueden realizar IIU con estimulación ovárica, en lugar de manejo expectante o IIU sola, ya que aumenta las tasas de embarazo. (Nulsen et al., 1993; Tummon et al., 1997; Omland et al., 1998).

Aunque el valor de la IIU en mujeres infértiles con endometriosis rASRM en estadio III/IV con permeabilidad tubárica es incierto, se podría considerar el uso de IIU con estimulación ovárica (van der Houwen et al., 2014).

## **TECNOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA) EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS**

La TRA se puede realizar para la infertilidad asociada con la endometriosis, especialmente si la función tubárica está comprometida, si hay infertilidad por factor masculino, en caso de EFI bajo y/o si otros tratamientos han fallado. (Harb et al., 2013 ; Hamdan et al., 2015b; Senapati et al., 2016; Murta et al., 2018; Muteshi et al., 2018; Alshehre et al., 2021).

No se puede recomendar un protocolo específico para ART en mujeres con endometriosis. Se pueden ofrecer protocolos de antagonistas y agonistas de la GnRH en función de las preferencias de los pacientes y los médicos, ya que no se ha demostrado ninguna diferencia en la tasa de embarazo o nacidos vivos (Pabuccu *et al.*, 2007; Rodríguez-Purata *et al.*, 2013; Bastu *et al.*, 2014; Kolanska *et al.*, 2017; Drakopoulos *et al.*, 2018).

Las mujeres con endometriosis pueden estar tranquilas con respecto a la seguridad del TAR, ya que las tasas de recurrencia no aumentan en comparación con aquellas mujeres que no se someten a TAR (Benaglia *et al.* 2008 ; Somigliana *et al.*, 2019).

En mujeres con endometrioma, los médicos pueden usar profilaxis antibiótica en el momento de la extracción de ovocitos, aunque el riesgo de formación de abscesos ováricos después de la aspiración de folículos es bajo.

## **TERAPIAS MÉDICAS COMO ADJUNTAS A reproducción médicamente asistida, MAR**

### **¿Son las terapias médicas efectivas como adjuntas a la reproducción médicamente asistida (MAR) para la infertilidad asociada a la endometriosis?**

No se recomienda la administración prolongada del agonista de GnRH antes del tratamiento ART para mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres infértiles con endometriosis, ya que el beneficio es incierto (Georgiou *et al.*, 2019; Cao *et al.*, 2020; Kaponis *et al.*, 2020).

No hay pruebas suficientes para recomendar la administración prolongada de anticonceptivos orales combinados (AOC)/progestágenos como tratamiento previo al TAR para aumentar las tasas de nacidos vivos (de Ziegler *et al.*, 2010).

## **TERAPIAS QUIRÚRGICAS COMO ADJUNTAS A MAR**

### **¿Son efectivas las terapias quirúrgicas como complemento antes de la reproducción médicamente asistida para la infertilidad asociada a la endometriosis?**

No se recomienda a los médicos que realicen cirugía de forma rutinaria antes de la TRA para mejorar las tasas de nacidos vivos en mujeres con endometriosis en estadio I/II rASRM, ya que los beneficios potenciales no están claros (Opoien *et al.*, 2011; Hamdan *et al.*, 2015b).

No se recomienda a los médicos que realicen una cirugía rutinaria para el endometrioma ovárico antes de la TRA para mejorar las tasas de nacidos vivos, ya que la evidencia actual no muestra ningún beneficio y es probable que la cirugía tenga un impacto negativo en la reserva ovárica (Coccia *et al.*, 2014; Hamdan *et al.*, 2015a; Nickkho-Amiry *et al.*, 2018; Şükür *et al.*, 2021).

Se puede considerar la cirugía para el endometrioma antes de la TRA para mejorar el dolor asociado con la endometriosis o la accesibilidad de los folículos.

La decisión de ofrecer la extirpación quirúrgica de las lesiones de endometriosis profunda antes de la TRA debe guiarse principalmente por los síntomas de dolor y la preferencia de la paciente, ya que su efectividad en el resultado reproductivo es incierta debido a la falta de estudios aleatorizados (Bianchi *et al.*, 2009; Soriano *et al.*, 2016; Bendifallah *et al.*, 2017; Breteau *et al.*, 2020 ).

## **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO NO MÉDICO**

### **¿Qué estrategias de manejo no médicas son efectivas para la infertilidad asociada con la endometriosis?**

Con respecto a las estrategias no médicas sobre la infertilidad, no hay pruebas claras de que las intervenciones no médicas para las mujeres con endometriosis sean beneficiosas para aumentar las posibilidades de embarazo. No se puede hacer ninguna recomendación para apoyar ninguna intervención no médica (nutrición, medicina china, electroterapia, acupuntura, fisioterapia, ejercicio e intervenciones psicológicas) para aumentar la fertilidad en mujeres con endometriosis. Los beneficios y daños potenciales no están claros (*conclusión, no recomendación*).

## **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD**

### **¿Es la endometriosis una indicación para la preservación de la fertilidad (tejido ovárico/ovocitos)?**

En caso de endometriosis ovárica extensa, los médicos deben discutir los pros y los contras de la preservación de la fertilidad con mujeres con endometriosis. Aún se desconoce el verdadero beneficio de la preservación de la fertilidad en mujeres con endometriosis (Cobo *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020).

## **IMPACTO DE LA ENDOMETRIOSIS EN EMBARAZO Y RESULTADOS OBSTÉTRICOS**

### **EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LAS LESIONES ENDOMETRIÓICAS**

#### **¿Cuál es el impacto de la endometriosis en el embarazo y los resultados obstétricos?**

No se debe aconsejar a las pacientes que queden embarazadas con el único propósito de tratar la endometriosis, ya que el embarazo no siempre conduce a una mejoría de los síntomas o a una reducción de la progresión de la enfermedad (Leeners *et al.*, 2018).

Los endometriomas pueden cambiar de apariencia durante el embarazo. En caso de encontrar un endometrioma atípico durante la ecografía en el embarazo, se recomienda derivar a la paciente a un centro con la experiencia adecuada (Leone Roberti Maggiore *et al.*, 2016).

## **POSIBLES COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO**

Las complicaciones relacionadas directamente con las lesiones de endometriosis preexistentes son raras, pero probablemente no se notifican. Tales complicaciones pueden estar relacionadas con su decidualización, formación de adherencias/estiramiento e inflamación crónica relacionada con la endometriosis. Aunque son raros, pueden representar situaciones potencialmente mortales que pueden requerir manejo quirúrgico (Leone Roberti Maggiore *et al.*, 2016; Leone Roberti Maggiore *et al.*, 2017; Lier *et al.*, 2017; Glavind *et al.*, 2018).

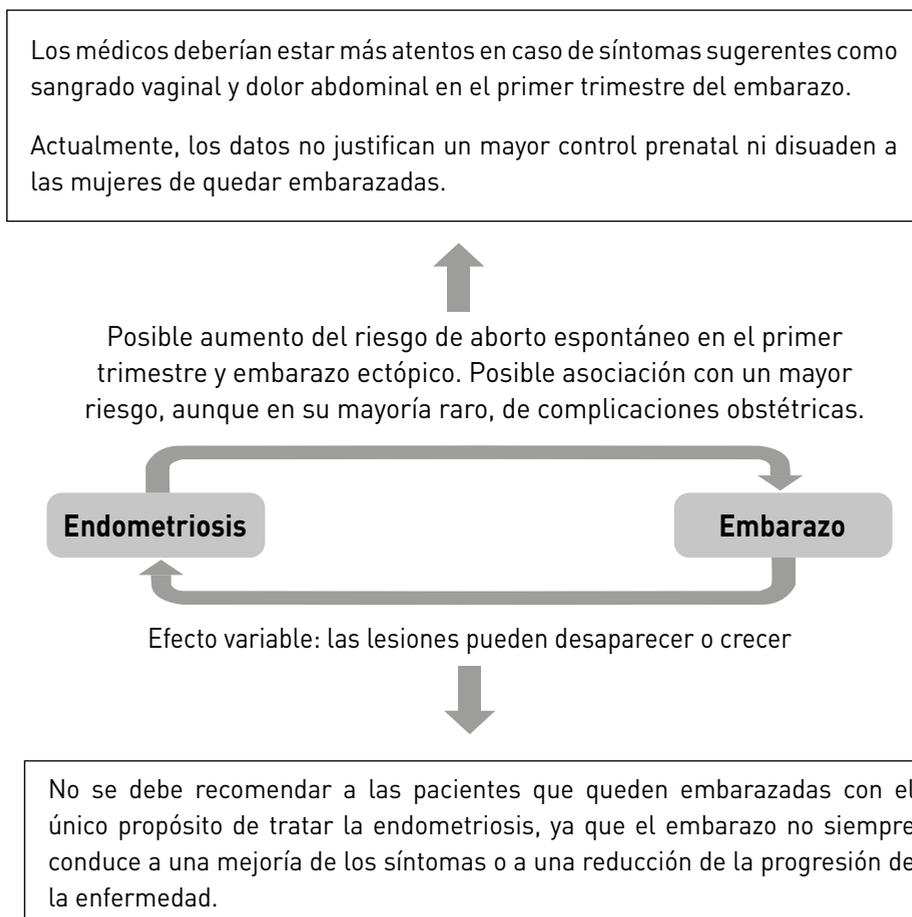
- ENDOMETRIOMA
- GASTROINTESTINALES
- URINARIAS
- UTERINA
- HEMOPERITONEO ESPONTÁNEO (SHiP)

Los médicos deben ser conscientes de que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo y embarazo ectópico en el primer trimestre en mujeres con endometriosis (Leone Roberti Maggiore *et al.*, 2016; Santulli *et al.*, 2016; Kohl Schwartz *et al.*, 2017; Saraswat *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2020).

Los médicos deben ser conscientes de las complicaciones asociadas con la endometriosis en el embarazo, aunque son poco frecuentes. Dado que estos hallazgos se basan en estudios de calidad baja/moderada, estos resultados deben interpretarse con precaución y actualmente no justifican un mayor control prenatal ni disuaden a las mujeres de quedarse embarazadas (Leone Roberti Maggiore *et al.*, 2016; Lalani *et al.*, 2018; Pérez-López *et al.*, 2018; Horton *et al.*, 2019).

Las recomendaciones e información sobre la endometriosis y el embarazo se resumen en la **Figura 2**.

**Figura 2.**  
Endometriosis y Embarazo



Adaptado de ESHRE Guía Endometriosis, 2022.

# Referencias

---

1. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76:559-62.
2. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 160:79-83.
3. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2016 nov 8. [Epub ahead of print]
4. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991; 6:544-9
5. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009; 92:68-74.
6. J Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31:1475-82.
7. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine revised classification of endometriosis 1996. *Fertil Steril.* 1997; 67:817-21.
8. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram Jr VC, Canis M, Malinak LR et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:822-9.
9. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010; 94:1609-15.
10. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod.* 2013; 28:1280-8.
11. Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril.* 2015; 104:119-23.
12. Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In Strauss JF, Barbieri RL (editors). *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 7. Edition. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2014. pp. 565-85
13. Koninckx PRC, Meuleman S, Demeyere E, Lesaffre, and F. J. Cornillie. Suggestive Evidence That Pelvic Endometriosis Is a Progressive Disease, Whereas Deeply Infiltrating Endometriosis Is Associated with Pelvic Pain. *Fertil Steril.* 1991;55:759-65.
14. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 1985;44 :35-41.
15. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril.* 1998; 69:1034-41.
16. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31:1765-75.
17. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364:1789-99.
18. Lousse JC, Van Langendonck A, Defrere S, Ramos RG, Colette S, Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:23-40.
19. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:795976.

20. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Human Reprod.* 2012; 27:1712-22.
21. Tzianabos AO, Holsti MH, Zheng XX, Stucchi AF, Kuchroo VK, Strom TB et al. Functional Th1 cells are required for surgical adhesion formation in a murine model. *J Immunol.* 2008; 180:6970-6.
22. Bacci M, Capobianco A, Monno A, Cottone L, Di Puppo F, Camisa B et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 2009; 175:547-56. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
23. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrão MS. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *J Reprod Immunol.* 2013; 98:1-9.
24. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, Białoszewska A, Włodarczyk D, Baranowski W, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28:119-24.
25. Li MQ, Wang Y, Chang KK, Meng YH, Liu LB, Mei J et al. CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell differentiation mediated by endometrial stromal cell-derived TECK promotes the growth and invasion of endometriotic lesions. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1436.
26. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 73:221-31.
27. Beste MT, Pfäffle-Doyle N, Prentice EA, Morris SN, Lauffenburger DA, Isaacson KB, et al. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci Transl Med.* 2014;222ra16.
28. Opøien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Åbyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Hum Reprod.* 2013;28:1837-45.
29. Punnonen J, Teisala K, Ranta H. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1522-6.
30. Yoshida S, Harada T, Iwabe T. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:1821- 5.
31. Mansour G, Aziz N, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril.* 2009;92:61-7.
32. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1995;10 Suppl 2:91-7.
33. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6:56-66.
34. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2012;97:912-8.
35. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248:94-103.
36. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med.* 2013;31:109-24. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
37. Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 $\beta$ -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reprod Sci.* 2015;22:585-94.
38. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med.* 2013 ;31:173-7.
39. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women - potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2010 ;63:349-57.

40. Dmowski WP, Rao R, Scommegna A. The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertil Steril.* 1980;33:30-4.
41. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol.* 1996 ;35:458-62.
42. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod.* 1996;11:1542-51
43. Peterson C.M., Johnstone E.B., Hammoud A.O., Stanford J.B., Varner M.W., Kennedy A., Chen Z., Sun L., Fujimoto V.Y., Hediger M.L., et al. Risk factors associated with endometriosis: Importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;208:451.e1-451.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Candiani G.B., Danesino V., Gastaldi A., Parazzini F., Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 1991;56:230-234. doi: 10.1016/S0015-0282(16)54477-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E., Parazzini F., Abbiati A., Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17:159-170. doi: 10.1093/humupd/dmq042. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Sangi-Haghighpeykar H., Poindexter A.N., 3rd Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet. Gynecol.* 1995;85:983-992. doi: 10.1016/0029-7844(95)00074-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Fung J.N., Sapkota Y., Nyholt D.R., Montgomery G.W. Genetic Risk Factors for Endometriosis. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2017;9:69-76. doi: 10.5301/je.5000273. [CrossRef] [Google Scholar]
48. Fung J.N., Montgomery G.W. Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:61-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D.C. Pathogenesis of endometriosis: The genetic/epigenetic theory. *Fertil. Steril.* 2019;111:327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Pellicer A., Oliveira N., Ruiz A., Remohí J., Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: An analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 1995;10:91-97. doi: 10.1093/humrep/10.suppl\_2.91. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., Raj S.G., Talbert L.M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 1984;64:151-154. [PubMed] [Google Scholar]
52. Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K., Harada T., Japan E., Children's Study G. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS ONE.* 2019;14:e0220256. doi: 10.1371/journal.pone.0220256. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S., Carmona F., Fraser I.S., Gordts S., Guo S.W., Just P.A., Noël J.C., et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update.* 2020;26:392-411. doi: 10.1093/humupd/dmz049. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Brucker S.Y., Huebner M., Wallwiener M., Stewart E.A., Ebersoll S., Schoenfish B., Taran F.A. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study. *Fertil. Steril.* 2014;101:237-241. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.038. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Eisenberg V.H., Arbib N., Schiff E., Goldenberg M., Seidman D.S., Soriano D. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:8967803. doi: 10.1155/2017/8967803. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Reprod. Biomed. Online.* 2017;35:592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Lazzeri L., Di Giovanni A., Exacoustos C., Tosti C., Pinzauti S., Malzoni M., Petraglia F., Zupi E. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod. Sci.* 2014;21:1027–1033. doi: 10.1177/1933719114522520. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Li X., Liu X., Guo S.W. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40:485–494. doi: 10.1111/jog.12211. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20:386–402. doi: 10.1093/humupd/dmt052. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Lee D., Kim S.K., Lee J.R., Jee B.C. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020;47:1–11. doi: 10.5653/cerm.2019.02971. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Vannuccini S., Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019;8 doi: 10.12688/f1000research.17242.1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Campo S., Campo V., Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod. Biomed. Online.* 2012;24:35–46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.10.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Vercellini P., Consonni D., Dridi D., Bracco B., Frattaruolo M.P., Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2014;29:964–977. doi: 10.1093/humrep/deu041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: A meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017;108:483–490.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Tomassetti C., Meuleman C., Timmerman D., D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: Evidence of association and causation. *Semin. Reprod. Med.* 2013;31:101–108. doi: 10.1055/s-0032-1333475. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Munro M.G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2019;111:629–640. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Garnica A. The Role of the Molecular Genetic Approach in the Pathogenesis of Endometriosis. *Integr. Res. Clin. Pract.* 2019 doi: 10.5772/intechopen.81598. [CrossRef] [Google Scholar]
68. Anastasiu C.V., Moga M.A., Elena Neculau A., Bălan A., Scârnciu I., Dragomir R.M., Dull A.M., Chicea L.M. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1750. doi: 10.3390/ijms21051750. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Simpson J., Elias S., Malinak L.R., Buttram V., Jr. Heritable aspects of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980;137:327–331. doi: 10.1016/0002-9378(80)90917-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Bischoff F., Simpson J. Genetics of endometriosis: Heritability and candidate genes. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:219–232. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Treloar S., O'Connor D., O'Connor V., Martin N. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Sterility.* 1999;71:701–710. doi: 10.1016/S0015-0282(98)00540-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Malinak L., Buttram V., Elias S., Simpson J. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980;137:332–337. doi: 10.1016/0002-9378(80)90918-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Lamb K. National Data Registry for endometriosis. *Wis. Med. J.* 1986;85:27–28. [PubMed] [Google Scholar]
74. Hadfield R., Mardon H., David B., Kennedy S. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil. Steril.* 1997;68:941–942. doi: 10.1016/S0015-75. Reis R., Sá M., Moura M., Nogueira A., Ribeiro J., Ramos E., Ferriani R. Familial risk among patients with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1999;16:500–503. doi: 10.1023/A:1020559201968. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Bischoff F., Simpson J. Genetic Basis of Endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1034:284–299. doi: 10.1196/annals.1335.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Bedaiwy M., Falcone T., Mascha E., Casper R. Genetic Polymorphism in the Fibrinolytic System and Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2006;108:162–168. doi: 10.1097/01.AOG.0000220517.53892.0a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Matalliotakis I., Cakmak H., Fragouli Y., Goumenou A., Mahutte N., Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;277:389–393. doi: 10.1007/s00404-007-0479-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Nouri K., Ott J., Krupitz B., Johannes H., Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: Case-control study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010;8:85. doi: 10.1186/1477-7827-8-85. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Angioni S., D'Alterio M., Coiana A., Anni F., Gessa S., Deiana D. Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1765. doi: 10.3390/ijms21051765. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Matalliotakis M., Zervou M., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I., Prapas Y., Zondervan K., Spandidos D., Matalliotakis I., et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:5881–5886. doi: 10.3892/mmr.2017.7398. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Costa I.R., Silva R.C.P.C., Frare A.B., Silva C.T.X., Bordin B.M., Souza S.R., Júnior C.L., Moura K.K.V.O. Polymorphism of the progesterone receptor gene associated with endometriosis in patients from Goias, Brazil. *Genet. Mol. Res. GMR.* 2011;10:1364–1370. doi: 10.4238/vol10-3gmr913. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Rekker K., Tasa T., Saare M., Samuel K., Kadastik Ü., Karro H., Götte M., Salumets A., Peters M. Differentially-Expressed miRNAs in Ectopic Stromal Cells Contribute to Endometriosis Development: The Plausible Role of miR-139-5p and miR-375. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:3789. doi: 10.3390/ijms19123789. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Hiroki E., Akahira J.-I., Suzuki F., Nagase S., Ito K., Suzuki T., Sasano H., Yaegashi N., Hiroki E., Akahira J., et al. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas. *Cancer Sci.* 2009;101:241–249. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01385.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Teague E.M., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16:142–165. doi: 10.1093/humupd/dmp034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Gilabert-Estelles J., Braza-Boils A., Ramon L.A., Zorio E., Medina P., Espana F., Estelles A. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr. Med. Chem.* 2012;19:2406–2413. doi: 10.2174/092986712800269362. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Wang Y., Ma C.H., Qiao J. Differential expression of microRNA in eutopic endometrium tissue during implantation window for patients with endometriosis related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016;51:436–441. [PubMed] [Google Scholar]
88. Yang P., Wu Z., Ma C., Pan N., Wang Y., Yan L. Endometrial miR-543 Is Downregulated During the Implantation Window in Women with Endometriosis-Related Infertility. *Reprod. Sci.* 2018;26:193371911879919. doi: 10.1177/1933719118799199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Laudanski P., Charkiewicz R., Kuzmicki M., Szamatowicz J., Charkiewicz A., Niklinski J. MicroRNAs expression profiling of eutopic proliferative endometrium in women with ovarian endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013;11:78. doi: 10.1186/1477-7827-11-78. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Lin S.C., Wang C.C., Wu M.H., Yang S.H., Li Y.H., Tsai S.J. Hypoxia-induced microRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:E1515–E1523. doi: 10.1210/jc.2012-1450. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Hsiao K.-Y., Wu M.-H., Tsai S.-J. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod. Med. Biol.* 2017;16:314–319. doi: 10.1002/rmb2.12047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Madaneci P., Kapoor N., Bebek Z., Ochocka R., Collawn J.F., Bartoszewski R. Regulation of angiogenesis by hypoxia: The role of microRNA. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2013;18:47–57. doi: 10.2478/s11658-012-0037-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Santamaria X., Taylor H. MicroRNA and gynecological reproductive diseases. *Fertil. Steril.* 2014;101:1545–1551. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.044. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013;33:467–484. doi: 10.1089/jir.2012.0140. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Marchionni E., Porpora M.G., Megiorni F., Piacenti I., Giovannetti A., Marchese C., Benedetti Panici P., Pizzuti A. TLR4 T399I Polymorphism and Endometriosis in a Cohort of Italian Women. *Diagnostics.* 2020;10:255. doi: 10.3390/diagnostics10050255. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Sobstyl M., Niedźwiedzka-Rystwej P., Grywalska E., Korona-Główniak I., Sobstyl A., Bednarek W., Roliński J. Toll-Like Receptor 2 Expression as a New Hallmark of Advanced Endometriosis. *Cells.* 2020;9:1813. doi: 10.3390/cells9081813. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Trejo-de la O A., Hernández-Sancén P., Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes Immun.* 2014;15:199–209. doi: 10.1038/gene.2014.10. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Fazeli A., Bruce C., Anumba D. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Hum. Reprod. (Oxf. Engl.)* 2005;20:1372–1378. doi: 10.1093/humrep/deh775. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Allhorn S., Böing C., Koch A.A., Kimmig R., Gashaw I. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008;6:40. doi: 10.1186/1477-7827-6-40. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Lupi L.A., Cuciolo M.S., Silveira H.S., Gaiotte L.B., Cesário R.C., Seiva F.R.F., de Almeida Chuffa L.G. The role of Toll-like receptor 4 signaling pathway in ovarian, cervical, and endometrial cancers. *Life Sci.* 2020;247:117435. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117435. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H., Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) *Mol. Med. Rep.* 2014;9:9–15. doi: 10.3892/mmr.2013.1755. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001;75:1–10. doi: 10.1016/S0015-0282(00)01630-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Lambert S., Santulli P., Chouzenoux S., Marcellin L., Borghese B., de Ziegler D., Batteux F., Chapron C. Endometriosis: Increasing concentrations of serum interleukin-18 and interleukin-1sRII is associated with the deep form of this pathology. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2014;43:735–743. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.06.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Vaiman D., Borderie D., Streuli I., Goffinet F., de Ziegler D., Weill B., Batteux F., et al. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012;27:2001–2009. doi: 10.1093/humrep/des154. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Streuli I., Borderie D., de Ziegler D., Weill B., Chapron C., Batteux F. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertil. Steril.* 2013;99:219–226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.055. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Nothnick W., Alali Z. Recent advances in the understanding of endometriosis: The role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. *F1000Res.* 2016;5 doi: 10.12688/f1000research.7504.1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Zhang Q., Liu X., Guo S.W. Progressive development of endometriosis and its hindrance by anti-platelet treatment in mice with induced endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2017;34:124–136. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.11.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016;428:1–16. doi: 10.1016/j.mce.2016.03.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Fassbender A., Dorien O., Becker C., D'Hooghe T. *Peripheral Blood Biomarkers for Endometriosis*. Springer; Cham, Switzerland: 2017. pp. 123–139. [CrossRef] [Google Scholar]
110. Ahn S.H., P. Monsanto S., Miller C., Singh S., Thomas R., Tayade C. Review Article Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed. Res. Int.* 2014;2015 doi: 10.1155/2015/795976. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Maeda N., Izumiya C., Oguri H., Kusume T., Yamamoto Y., Fukaya T. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002;77:679–683. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03249-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Matarese G., De Placido G., Nikas Y., Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: Natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol. Med.* 2003;9:223–228. doi: 10.1016/S1471-4914(03)00051-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Antsiferova Y.S., Sotnikova N.Y., Posiseeva L.V., Shor A.L. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2005;84:1705–1711. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: An update. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66:101–104. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01045.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Kwak J.Y., Park S.W., Kim K.H., Na Y.J., Lee K.S. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis. *Hum. Reprod.* 2002;17:595–600. doi: 10.1093/humrep/17.3.595. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 1996;11:220–223. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F., Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum. Reprod. (Oxf. Engl.)* 1998;13:1686–1690. doi: 10.1093/humrep/13.6.1686. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Kang Y.J., Jeung I.C., Park A., Park Y.J., Jung H., Kim T.D., Lee H.G., Choi I., Yoon S.R. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum. Reprod.* 2014;29:2176–2189. doi: 10.1093/humrep/deu172. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Borrelli G.M., Abrão M.S., Mechsner S. Can chemokines be used as biomarkers for endometriosis? A systematic review. *Hum. Reprod.* 2013;29:253–266. doi: 10.1093/humrep/det401. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Helvacioğlu A., Aksel S., Peterson R.D. Endometriosis and autologous lymphocyte activation by endometrial cells. Are lymphocytes or endometrial cell defects responsible? *J. Reprod. Med.* 1997;42:71–75. [PubMed] [Google Scholar]
121. Gallinelli A., Chioffi G., Giannella L., Marsella T., Genazzani A.D., Volpe A. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: Relationships with lymphocyte subsets. *Gynecol. Endocrinol.* 2004;18:144–151. doi: 10.1080/09513590310001653044. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Oosterlynck D.J., Meuleman C., Lacquet F.A., Waer M., Koninckx P.R. Flow cytometry analysis of lymphocyte subpopulations in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994;31:25–31. doi: 10.1111/j.1600-0897.1994.tb00843.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Dias J.A., Jr., de Oliveira R.M., Abrao M.S. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006; 93:262–263. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.03.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

# Capítulo IV

# RECURRENCIA DE LA ENDOMETRIOSIS

*Dr. José Negrón Rodríguez*

## Introducción

---

Uno de los axiomas de la medicina es que para tratar con éxito una enfermedad, es necesario comprender su etiología, epidemiología y demografía <sup>(1)</sup>. Endometriosis es una enfermedad que precisamente no se ajusta con exactitud a estos criterios. Desconocemos su origen y el conocimiento que tenemos se ha basado y desarrollado en una hipótesis (JA Sampson, Menstruación retrógrada) de hace más de 100 años <sup>(2)</sup>, que no ha podido ser demostrada en su totalidad hasta la actualidad y que no explica a cabalidad todo el espectro de esta enfermedad, pero que acuñó el nombre como la conocemos hoy: **Endometriosis**.

Sin embargo, uno de los primeros ginecólogos en desafiar seriamente la ortodoxia sobre los orígenes de la endometriosis fue David Redwine <sup>(3)</sup>, en su trabajo publicado en 1987, el concepto de “Mülleriosis” es el fundamento de la comprensión de los orígenes embriológicos de la enfermedad, basados en un mapeo pélvico derivado de sus observaciones quirúrgicas <sup>(4)</sup>.

En 1990, el Proyecto Genoma Humano, empezó a secuenciar el mapa genético de nuestra especie, el *Homo sapiens*, que ha permitido lograr grandes avances en el conocimiento de muchas enfermedades, entre ellas endometriosis <sup>(5)</sup>.

En la actualidad la investigación básica ha logrado dar un mayor sustento al concepto propugnado por Redwine, como lo demuestran los trabajos de Fujii <sup>(6)</sup> y Signorile y col.

<sup>(7,8)</sup>, que explicarían por qué la mayoría de las lesiones endometriósicas se encuentran a lo largo de la vía genital en desarrollo, específicamente en los ligamentos útero sacros, recto y septum rectovaginal.

La prevalencia de endometriosis en las mujeres de la población en general es desconocida. El enfoque epidemiológico es controversial debido a la metodología utilizada y esto impide un análisis correcto. El primer problema es como diagnosticamos la enfermedad, lo cual requiere la confirmación histológica (glándulas endometriales, estroma, fibrosis) y para esto es necesario una intervención quirúrgica, es decir, endometriosis es reconocida durante la cirugía y definida por la patología, sin embargo ni la patología ni la cirugía son la regla de oro en el diagnóstico de endometriosis, ambas son operador dependientes, varían con la acuciosidad del examen patológico y algunas lesiones pueden no ser reconocidas durante la cirugía <sup>(9)</sup>. El segundo problema está relacionado con la enfermedad que puede ser asintomática. Variables adicionales incluyen las poblaciones específicas estudiadas: infertilidad, dolor pélvico, esterilizaciones, adolescencia, menopausia, enfermedades asociadas, fenotipos de endometriosis <sup>(9, 10)</sup>, raza/etnicidad <sup>(11)</sup>. Un estudio reciente de Moradi y col. <sup>(12)</sup>, revela que 10 a 15 % de mujeres en el mundo tienen endometriosis y que hay una mayor prevalencia de la enfermedad en países desarrollados, este dato podría interpretarse como un mejor cuidado y acceso a los servicios de salud.

Finalmente, el desconocimiento de la historia natural de la endometriosis es uno de los mayores inconvenientes en el tratamiento y manejo de la enfermedad.

Similar a otras enfermedades crónicas, aun siendo controversial, el tratamiento farmacológico es la piedra angular en el manejo de la endometriosis, siendo el fin primario el alivio de los síntomas, no obstante, existen circunstancias donde la cirugía es necesaria como parte del tratamiento. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de la enfermedad posterior a la cirugía es un importante factor a tener en cuenta en el manejo de esta condición.

## Definición y Tasa de Recurrencia

---

Endometriosis es una enfermedad que afecta la calidad de vida de la mujer y compromete su fertilidad. La cirugía puede aliviar los síntomas, restablecer la anatomía y mejorar los resultados reproductivos <sup>(13)</sup>, tanto en forma espontánea como asistida <sup>(14)</sup>.

Al no tener una total comprensión de la fisiopatología y la historia natural de la enfermedad, uno de los problemas aún no resueltos es la recurrencia post quirúrgica, que condiciona a la paciente la probabilidad de ser sometida a una reintervención. Las

tasas de reintervención en pacientes que requirieron cirugía por endometriosis y se preservaron los ovarios se encuentra entre el 27 % y 58 % <sup>(15)</sup>.

Hasta finales del siglo XX no se manejaba el concepto del tratamiento médico post quirúrgico de la endometriosis. Hace más de dos décadas comienzan a aparecer estudios comparativos entre cirugía sola vs. cirugía más tratamiento médico adyuvante en el tratamiento quirúrgico de la endometriosis con la finalidad de disminuir la recurrencia de los síntomas. El argumento se basaba que la terapia médica post operatoria en teoría debería inducir la reabsorción de los focos microscópicos y las lesiones que no pudieron extirparse, reducir el riesgo de diseminación iatrogénica de las células endometriósicas y mejorar el alivio del dolor <sup>(16, 17)</sup>.

En la actualidad, la supresión hormonal ha sido propuesta como un medio para reducir la necesidad de reintervención posterior a la cirugía de endometriosis con preservación de los ovarios <sup>(15,18)</sup>. Chen y col. en una revisión sistemática Cochrane del 2020, concluye que las mujeres que reciben tratamiento médico post quirúrgico en comparación con ningún tratamiento médico o placebo podrían experimentar efectos beneficiosos en términos de recurrencia del dolor, recurrencia de la enfermedad y embarazo <sup>(19)</sup>. Sin embargo, las pacientes necesitan estar en supresión hormonal por largos períodos de tiempo para prevenir la recurrencia de la enfermedad, puesto que la recaída ocurre cuando las pacientes suspenden la medicación <sup>(15)</sup>.

Con estos considerandos, definimos recurrencia de la enfermedad endometriósica, como la reaparición de los síntomas y/o lesiones que puedan ser demostradas con estudios de imágenes (Ultrasonido o Resonancia Magnética) <sup>(15)</sup>.

El seguimiento de la enfermedad se realiza clínicamente utilizando imágenes, la reaparición de síntomas o la necesidad de utilizar una terapia alternativa.

Sin embargo, *stricto sensu*, la única forma de demostrar recurrencia sería obteniendo el tejido lesional para ser evaluado histológicamente, pero eso solo es posible mediante una cirugía.

Para complicar aún más el escenario, como diferenciar la enfermedad que no pudo ser totalmente escindida vs. la lesión de novo, o las imágenes sugestivas de recurrencia y que estas puedan no tener significación clínica en el contexto de la paciente asintomática, sin causar ningún impacto en la calidad de vida.

Recientemente la European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE), en la Guía de Endometriosis publicada el 2022, define recurrencia como la reaparición de la lesión en la re-operación o imágenes tras la exéresis completa previa de la enfermedad, con 4 subtipos:

1. Sospecha de recurrencia basada en síntomas: Recurrencia de síntomas basada en el historial de la paciente, pero no probado/confirmado por imágenes y/o cirugía.
2. Sospecha de recurrencia basada en imágenes: Recurrencia de endometriosis basada en imágenes (en pacientes con o sin síntomas).
3. Recurrencia comprobada por laparoscopia: Recurrencia visual de endometriosis sin comprobación histológica: durante la laparoscopia, la endometriosis se observa visualmente pero no se biopsia o se biopsia sin endometriosis histológicamente probada.
4. Recurrencia comprobada histológicamente: Recurrencia de endometriosis comprobada histológicamente: durante la laparoscopia la endometriosis es visualmente observada y comprobada histológicamente (International working group of AAGL ESGE ESHRE and WES, et al., 2021)<sup>[20]</sup>

A pesar de su comprobada eficacia, el tratamiento quirúrgico de la endometriosis no está exenta de riesgos, uno de ellos es la recurrencia. La recurrencia después de la cirugía primaria sigue siendo un problema insoluble, la tasa acumulada de recurrencia es 21.5 % a los 2 años y entre 40 % y 50 % a los 5 años<sup>[21]</sup>. Más de la mitad de las pacientes requerirán una segunda cirugía y el 27 % tres o más<sup>[22]</sup>, condicionando un riesgo incrementado de morbilidad, costos hospitalarios, impacto negativo en la fertilidad y un detrimento en la calidad de vida.

## Factores de riesgo asociados, fenotipos de endometriosis y recurrencia

---

Un aspecto importante a tener en cuenta cuando una paciente con endometriosis requiere de tratamiento quirúrgico es evaluar los factores de riesgo asociados a la recurrencia de la enfermedad.

Debe considerarse tres fenotipos de lesiones endometriósicas: Peritoneal, Ovárica e Infiltrativa profunda, como tres entidades separadas con diferente patogénesis<sup>[23]</sup>.

El subtipo de lesión presente en la primera cirugía es un buen indicador de la lesión a esperar en la siguiente cirugía por recurrencia como se muestra en la publicación de Nirgianakis y col, 30.4 % para endometriosis Superficial, 46.8 % para endometriosis Ovárica y 53.7 % para endometriosis profunda, respectivamente, resultados estadísticamente significativos. Los resultados también muestran que una proporción de pacientes con lesiones inicialmente superficiales o endometriomas evolucionan a un subtipo más severo en la recurrencia, en particular lesiones infiltrativas profundas<sup>[24]</sup>.

Lo ideal sería la existencia de datos que nos permita crear una herramienta predictiva útil para evaluar el riesgo de recurrencia de la enfermedad para todas las pacientes con endometriosis.

Cirugía previa por endometriosis, bilateralidad y tamaño de las lesiones, nodularidad dolorosa en cul-de-sac, edad más joven en la primera cirugía, altos scores de la rAFS han sido asociadas a un mayor riesgo de recurrencia <sup>[25,26,27]</sup>. Sin embargo, no solo la severidad de la enfermedad sino también la extensión de la cirugía puede afectar el riesgo de recurrencia <sup>[28]</sup>, del mismo modo la amplitud de la primera cirugía es un factor pronóstico de recurrencia sobre todo para las pacientes que requieren cirugía por endometriosis profunda <sup>[29]</sup>.

## ENDOMETRIOMA OVÁRICO

La profundidad de la penetración del tejido endometrial en la pared del pseudo quiste endometriósico es un hallazgo histopatológico significativo y tendría un importante rol en la predicción de la recurrencia del endometrioma ovárico, como lo reporta Selkuc y col. <sup>[30]</sup>.

En un estudio comparativo en pacientes que fueron sometidas a quistectomía del endometrioma ovárico, un grupo recibió tratamiento médico post cirugía y el otro grupo no recibió tratamiento, con una media de seguimiento de 29 meses, Seo y col <sup>[31]</sup>, demostraron que en las pacientes que no recibieron tratamiento post cirugía, el riesgo de recurrencia del endometrioma ovárico disminuye con la edad, siendo las tasas acumulativas de recurrencia entre 20 - 29 años de 43.3 %, entre 30 - 39 años de 22.5 % y entre 40 - 45 años de 10.2 %.

Lee y col. <sup>[32]</sup>, evaluando la lateralidad del endometrioma primario y la lateralidad de la recurrencia del endometrioma en pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora, encuentran una tasa de recurrencia de 59.8 % en el ovario tratado y un 69 % en el ovario intacto en la primera cirugía, además la recurrencia contralateral está asociada a estadios más avanzados de la enfermedad en forma significativa ( $p < 0.05$ ), concluyen que la distribución lateral del endometrioma recurrente no se asocia con la de la lesión primaria y el endometrioma no recurrió con mayor frecuencia en el ovario tratado. Sin embargo, los hallazgos de Exacoustos y col. utilizando ecografía transvaginal para detección de endometriomas recurrentes, con una línea de corte mayor a 10 mm, son diametralmente opuestos <sup>[33]</sup>.

Poco se ha reportado sobre la tasa de recurrencia y los factores de riesgo asociados con la recurrencia del endometrioma después de salpingo ooforectomía unilateral. Uno de los primeros en reportar sus hallazgos fue Hidari y col. <sup>[34]</sup>, quien encuentra una tasa de recurrencia de 24.7 % en el ovario contralateral en los primeros 5 años después de la

salpingo ooforectomía unilateral del ovario con endometrioma y esta tasa se incrementa hasta en un 54 % con la presencia de adherencias en el ovario residual.

Si bien es importante que la valoración de los factores de riesgo de recurrencia puede ayudar a identificar el grupo de pacientes de alto riesgo, el conocimiento de los patrones de recurrencia podría contribuir a identificar el período de tiempo crítico después de la cirugía donde el riesgo de recurrencia es mayor <sup>[21]</sup>. Bajo esta óptica Liu y col., reportan que en la recurrencia del endometrioma ovárico hay una tasa de riesgo constante en los primeros 28 a 30 meses post cirugía, lo que indica que la recurrencia en este período es completamente aleatoria, significando que no hay un lapso en que una paciente sea particularmente vulnerable a la recurrencia en los primeros 30 meses posteriores a la cirugía. Después de este período la tasa de riesgo incrementa dramáticamente en forma exponencial, reflejando reactivación de la enfermedad y la aparición de síntomas <sup>[35]</sup>. Hallazgos similares son reportados por Nirgianakis y col <sup>[24]</sup>.

## ENDOMETRIOSIS INFILTRATIVA PROFUNDA

Endometriosis infiltrativa profunda es una enfermedad compleja y habitualmente multiorgánica, que típicamente compromete el septum recto vaginal, ligamentos útero sacros, vejiga, pero también puede involucrar al recto, sigmoides, íleon, parametrio, uréter, diafragma y otros sitios menos frecuentes. El tratamiento médico *per se* suele fallar en el control de los síntomas, la cirugía es el tratamiento de elección, aunque la recurrencia es muy alta después del tratamiento quirúrgico <sup>[36]</sup>.

Un escenario diferente es observado al tratar de evaluar la tasa de recurrencia y factores asociados en endometriosis infiltrativa profunda. En este fenotipo de endometriosis el riesgo de recurrencia reportado después de la cirugía tiene un rango amplio de variación, una probable explicación es la definición de recurrencia y el tiempo de seguimiento, en la gran mayoría de publicaciones los seguimientos son a corto y mediano plazo, sin embargo, existen estudios con una tendencia a una mayor tasa de recurrencia con un seguimiento más largo <sup>[37]</sup>.

Según Guo <sup>[21]</sup> y Vignali y col. <sup>[29]</sup>, la tasa de recurrencia en mujeres con endometriosis profunda varía entre 20.5 % y 43.5 %, en 3 y 5 años respectivamente cuando el síntoma dolor es observado como una manifestación de recurrencia, en lugar de los hallazgos quirúrgicos como definición de recaída <sup>[28]</sup>.

El tiempo medio de recurrencia posterior a la cirugía primaria de la endometriosis profunda está alrededor de 36 meses con un rango amplio de entre 4 y 141 meses <sup>[24]</sup>.

La mayoría de las publicaciones sobre los factores de riesgo asociados a endometriosis profunda se han concentrado en los órganos en particular comprometidos por la

enfermedad, tal es así que se han determinado 3 factores de riesgo asociados a endometriosis intestinal: Edad, Peso y Tipo de Cirugía.

Edad más temprana de la cirugía primaria para la escisión de la endometriosis profunda es un factor de riesgo de recurrencia <sup>[28,29]</sup>. Mujeres  $\geq 34$  años tienen una tasa de recurrencia menor cuando son comparadas con mujeres  $\leq 33$  años, como se demuestra en una publicación de Busacca y col. <sup>[37]</sup>, un resultado parecido es reportado por Nirgianakis y col., mujeres con  $< 31$  años tienen una tasa de riesgo de recurrencia 5.6 veces mayor, (IC 95 %, 1.7-18.6,  $p = 0.005$ ) <sup>[38]</sup>. No se ha reportado aún una edad o un rango de edades donde el riesgo y la tasa de recurrencia son mayores.

El índice de masa corporal elevado es otro factor de riesgo para la recurrencia, mujeres con IMC  $\geq 23$  Kg/m<sup>2</sup> tienen un alto riesgo de recurrencia, tasa de riesgo 11.0, (IC 95 %, 2.7-44.6,  $p = 0.001$ ) <sup>[36,38]</sup>. Una explicación probable a este hallazgo es que las mujeres con obesidad o sobrepeso al tener una mayor cantidad de tejido adiposo tienen una mayor producción de estrógenos debido a la acción de la aromatasa en ese tejido (conversión y producción periférica extraglandular) <sup>[39]</sup>.

La escisión incompleta en la cirugía primaria es un importante factor para la recurrencia y está asociada con un alto riesgo, estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) de una nueva cirugía, (OR 21.9, IC 95 %, 3.2- 146.5,  $p < 0.001$ ) <sup>[29]</sup>.

## ENDOMETRIOSIS INTESTINAL

Esta particular forma de endometriosis puede estar presente a cualquier nivel, desde el canal anal hasta el intestino delgado, aunque las localizaciones más frecuentes son el recto y rectosigmoides, en más del 90 % <sup>[40]</sup>. La prevalencia estimada de endometriosis intestinal está entre el 8 – 12 % de mujeres con endometriosis y típicamente asociada a endometriosis profunda entre 5 – 37 % <sup>[41,42]</sup>.

Cuando las lesiones intestinales son de naturaleza progresiva, afectan la calidad de vida de la paciente y el tratamiento médico es inefectivo, la alternativa quirúrgica es una opción razonable. El “afeitado”, la “resección en disco” y la “resección segmentaria” son técnicas quirúrgicas que han sido desarrolladas para el tratamiento de la endometriosis intestinal y reflejan la heterogenicidad del manejo, la estandarización en la elección de la técnica más adecuada es multifactorial, siendo el factor limitante la experiencia del cirujano <sup>[43]</sup>.

A pesar de los beneficios demostrados en términos de calidad de vida y alivio de dolor, estas técnicas no están exentas de complicaciones y la recurrencia de la enfermedad en el tiempo es un tema aún insoluble <sup>[43, 44]</sup>.

El “afeitado rectal” en el tratamiento de la endometriosis profunda intestinal fue descrita por primera vez en 1991 por Reich <sup>[45]</sup> y Donnez <sup>[46]</sup>, publicando este último la más grande

serie de 3298 casos. Esta técnica según Donnez y Roman debería ser considerada como primera línea en el tratamiento de la endometriosis profunda intestinal independientemente del tamaño del nódulo o presencia de múltiples localizaciones intestinales <sup>[48,49]</sup>. La tasa de recurrencia de dolor en pacientes sometidas a un “afeitado rectal” es de 4 % después de 3 años de seguimiento y 8.7 % a los 5 años, una publicación reciente muestra una tasa global de recurrencia de 6.5 % y una tasa de re-operación de 1.7 % con un seguimiento a 14 meses <sup>[47]</sup>, sin embargo, hay estudios de reportan tasas más altas <sup>[48]</sup>, el “afeitado rectal” al no ser una técnica estandarizada, es operador dependiente, por tanto, existe el sesgo de una cirugía insuficiente que condiciona estos resultados <sup>[49]</sup>.

En 1994 Nezhat y col. describen una nueva técnica para del tratamiento de la endometriosis intestinal utilizando una “resección en disco” con apertura del lumen intestinal y reparo primario por vía laparoscópica <sup>[50]</sup>. Con el desarrollo de la tecnología esta técnica fue poco a poco desplazada por la utilización de endograpadoras circulares transanales con mejores resultados de seguridad <sup>[51]</sup>. La “resección en disco”, aparece como una alternativa en casos donde la superficie rectal “afeitada” permanece aún infiltrada por los implantes endometriósicos. Aún más el concepto ha sido ampliado a una “doble resección en disco” con endograpadora circular transanal como una alternativa a la resección segmentaria en pacientes seleccionados con endometriosis intestinal <sup>[52]</sup>.

Una publicación reciente de 371 casos consecutivos sometidos a “resección en disco” y una media de seguimiento a 5 años revela una tasa de recurrencia del 2,2 % <sup>[53]</sup>.

Remorgida y col. fueron los primeros en reportar la persistencia de focos endometriósicos microscópicos alrededor del borde del disco removido del intestino en 43.8 % de los casos <sup>[54]</sup>, este hallazgo podría ser un factor importante como mecanismo de recurrencia, sin embargo no existen publicaciones al respecto, lo que si se ha documentado como factores importantes de recurrencia en endometriosis intestinal cuando se realiza la técnica de “resección en disco” es la infección (OR = 4.667) y la clasificación ENZIAN (C1, C2, C3), (OR = 3.783), el riesgo de recurrencia asociado a estos factores es de 5 y 4 veces respectivamente <sup>[55]</sup>.

La primera resección parcial sigmoidea, extracción trans anal de la pieza, operatoria y anastomosis término-terminal en una paciente con endometriosis, realizada por vía laparoscópica, con éxito, fue reportada por Redwine y Sharpe en 1991 <sup>[56]</sup>. Nezhat y col. en 1992, describen la técnica de la resección colorectal para la endometriosis profunda con compromiso rectovaginal <sup>[57]</sup>. De ahí en adelante y en las décadas siguientes con el mejor conocimiento de la anatomía pélvica, técnicas de disección, mejoras en tecnología, etc., ha llegado a convertirse en una cirugía estandarizada y es como la conocemos hoy.

El concepto de una cirugía más agresiva como la resección intestinal segmentaria para el tratamiento definitivo de la endometriosis colorectal puede no ser totalmente cierto. Lesiones endometriósicas microscópicas residuales en los márgenes de la resección se encuentran alrededor del 10 % <sup>[58,59,60]</sup>.

Kavallaris y col. introducen en el 2003, el concepto de lesión multifocal y multicéntrica en función de la distancia de la lesión principal, dentro de 2 cm. y mayor a 2 cm. de la lesión principal, encontrando más de un tercio de pacientes (38 %) con lesiones multicéntricas, es muy interesante notar que a pesar que se hicieron resecciones a una distancia de 3 cm. de la lesión principal, los márgenes de sección eran aún positivos a endometriosis en 19 % de los casos, además reporta una tasa de 4 % de recurrencia a 32 meses de seguimiento y todos estos casos tenían los márgenes de sección libres de endometriosis <sup>[60]</sup>, Badescu y col. en una publicación más reciente donde evalúa la multifocalidad de los implantes endometriósicos microscópicos intestinales ocultos, encuentra los mismos resultados a 3 cm (19 %), con el adicional de 4 % a una distancia de 5 cm. <sup>[61]</sup>.

Meuleman y col. en un artículo de revisión encuentra 2.5 % de recurrencia comprobada histológicamente de endometriosis y una tasa acumulativa de recurrencia de 2 % al año y 7 % a los 4 años post cirugía <sup>[44]</sup>.

En una revisión sistemática reciente, Bendifallah y col. comparando recurrencia entre los grupos de "afeitado rectal" y "resección segmentaria", sin considerar la definición de recurrencia, encuentra un OR = 1.47, IC 95 % [0.89 - 2.43], cuando compara recurrencia histológicamente comprobada entre los dos grupos el resultado es un OR = 5.53, IC 95 % [2.33 - 3.12] y el tiempo de recurrencia está en el rango de 12 - 94 meses, concluye que el riesgo de recurrencia es mucho menor cuando se realiza "resección segmentaria" <sup>[62]</sup>.

Una pregunta que aún no ha sido respondida en su totalidad es si los márgenes positivos a implantes endometriósicos microscópicos son un factor de recurrencia de la endometriosis intestinal.

Nirgianakis y col. fueron los primeros en abordar este tema, con una cohorte de 81 pacientes sometidas a resección segmentaria colorectal por endometriosis encuentra 13.7 % de recurrencia y 15.8 % de márgenes positivos para endometriosis en los segmentos resecados, define recurrencia como la subsecuente cirugía por endometriosis, aunque no necesariamente intestinal, con lesión endometriósica confirmada histológicamente, la media de seguimiento fue 53 meses (rango 12 - 120) y el tiempo de recurrencia fue entre 17 - 90 meses después de la primera cirugía, los factores predictivos estadísticamente significativos asociados a recurrencia fueron: márgenes de resección intestinal positivos, edad < 31 años e IMC > 23 kg/m<sup>2</sup> <sup>[38]</sup>.

Sin embargo, Roman y col. en una cohorte de 103 pacientes tratadas con resección colorectal por endometriosis infiltrativa profunda intestinal, evalúa el impacto de los

implantes intestinales de endometriosis microscópica oculta en los resultados post operatorios, encuentra implantes microscópicos ocultos en 14.6 % de los casos y una paciente de este grupo tuvo una segunda resección colorectal 5 años después por recurrencia rectal <sup>[63]</sup>.

## ENDOMETRIOSIS DEL TRACTO URINARIO

Alrededor del 1 % - 2 % de las mujeres con endometriosis tienen compromiso del tracto urinario, esta prevalencia aparentemente baja se ve incrementada entre el 19 % y 53 % en pacientes con endometriosis profunda <sup>[64,66]</sup> siendo el pico de incidencia entre 30 - 35 años <sup>[67]</sup>.

En la endometriosis del tracto urinario, la vejiga es el órgano mayormente comprometido en aproximadamente 84 %, seguido por el uréter en 10 %, riñón en 4 % y uretra en 2 % <sup>[68]</sup>.

No hay una sintomatología específica asociada a la endometriosis del tracto urinario, los más prevalentes, dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, son inespecíficos y relacionados a endometriosis en general, solo el 19.6 % presenta síntomas urinarios, como disuria, vejiga hiperactiva e infecciones urinarias a repetición, la hematuria es infrecuente, los síntomas urinarios son aún menores (9 - 16 %) cuando hay compromiso ureteral <sup>[69]</sup>.

El tratamiento quirúrgico en la endometriosis vesical está en función de la profundidad lesional en el detrusor, si la lesión no se extiende dentro de la mucosa y hay suficiente tejido sano entre el nódulo y la mucosa, la escisión parcial del nódulo (afeitado) es suficiente y efectiva, sin embargo, cuando hay compromiso más profundo y afectación de la mucosa, la cistectomía parcial con remoción completa del nódulo es la elección <sup>[64, 65]</sup>.

En un estudio retrospectivo de cohortes de 207 pacientes, la tasa de recurrencia fue de 3.4 % y no hubo diferencias entre ambas técnicas <sup>[64]</sup>.

La endometriosis ureteral no está asociada con la endometriosis vesical, está asociada a formas más severas de la enfermedad y con las lesiones retro cervicales y de rectosigmoides, siendo el tercio distal el más comprometido <sup>[67]</sup>.

En pacientes con nódulo retrocervical, rectovaginal, la probabilidad de ureterolisis tiene una correlación lineal con el tamaño del nódulo, pacientes con nódulo > 30 mm, tienen un riesgo de cuatro veces más de tener endometriosis ureteral, el valor de corte de 30 mm por tanto es un dato a tener en cuenta <sup>[69]</sup>.

El mejor tratamiento de la endometriosis ureteral aún no está definido, pero habitualmente implica procedimientos quirúrgicos con el objetivo de evitar la obstrucción del tracto urinario y prevenir la recurrencia de la enfermedad <sup>[70]</sup>. El enfoque

del tratamiento quirúrgico puede ser conservador (ureterolisis) o radical (resección ureteral con anastomosis y ureteroneocistostomía) y la elección del procedimiento se ha basado en la experiencia del cirujano y el compromiso lesional del uréter <sup>[71]</sup>.

En dos revisiones sistemáticas se han reportado tasas de recurrencia de endometriosis ureteral en 3.8 % y 3.9 % de casos, en quienes se realizó una segunda laparoscopia por persistencia/recurrencia <sup>[70,71]</sup>. Un metaanálisis reciente reporta una tasa de recurrencia del 2 % <sup>[72]</sup>.

Di Maida y col. en una cohorte de 105 pacientes con endometriosis del tracto urinario cuyo objetivo era investigar los factores clínicos y quirúrgicos predictivos de recidiva de enfermedad, encuentran que la edad < 25 años y la presencia de enfermedades autoinmunes (tiroiditis, enfermedad celíaca, enfermedad del tejido conectivo) fueron los predictores más significativos para el desarrollo de recurrencia (definida como endometriosis comprobada histológicamente), con una tasa de 13.3 % y un tiempo medio de 12 meses de recurrencia urológica, mientras que la terapia adyuvante post quirúrgica muestra un rol protector <sup>[73]</sup>.

## Mecanismos de Recurrencia

---

Las causas y los mecanismos de recurrencia de la endometriosis es un área poco investigada, poco se sabe acerca de ellos y menos aún de su control. Los posibles mecanismos propuestos de recurrencia después de la cirugía primaria son: crecimiento *in situ* de las lesiones endometriósicas residuales no eliminadas por completo en la cirugía, crecimiento de la endometriosis microscópica no detectada en la cirugía, el desarrollo de lesiones *de novo*, factores inmunológicos, o una combinación de todos ellos <sup>[25]</sup>.

## Biomarcadores de Recurrencia

---

Endometriosis es una enfermedad inflamatoria, crónica, compleja, con un retraso de años hasta el diagnóstico definitivo <sup>[74]</sup>, que se realiza habitualmente utilizando procedimientos quirúrgicos invasivos con altos costos, no exentos de riesgo y complicaciones (laparoscopia), para la obtención del tejido y la confirmación histológica.

La investigación básica hace décadas ha centrado sus esfuerzos en la búsqueda de un biomarcador no invasivo, que sea específico y eficaz para el diagnóstico de endometriosis, sin resultados favorables.

Al presente se reconoce que las moléculas de ARN no codificantes (ncARNs) desempeñan funciones clave en el ajuste fino de la expresión génica en la salud humana y la fisiopatología de las enfermedades <sup>[75]</sup>. Entre estos ARN no codificantes se encuentran los micro ARN (miARN) que son secuencias cortas de nucleótidos (alrededor de 22) que se unen a secuencias complementarias de ARN mensajero diana, afectando su función <sup>[76]</sup>.

En el 2008, Lawrie y col. fueron los primeros en describir la utilidad de los miARNs circulantes como potenciales biomarcadores de diagnóstico no invasivo del Linfoma Difuso de Células B Grandes y posiblemente otros cánceres <sup>[77]</sup>. De ahí en adelante cambios en los niveles de expresión de miARNs específicos se han observado en diversas enfermedades no oncológicas, tales como enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y las que afectan el aparato reproductor, entre ellas endometriosis <sup>[78]</sup>.

Actualmente la investigación de los ncARNs, se ha orientado hacia las moléculas de ARN largo no codificante lineal (lncARN) y ARN largo no codificante circular (circARN) que prometen grandes resultados como biomarcadores en la detección temprana y recurrencia de endometriosis <sup>[79]</sup>.

Huang y col. en una cohorte de 98 pacientes con endometriosis ovárica y 28 pacientes sanas como control, evaluando el lncARN urotelial asociado al cáncer 1 circulante (UCA 1), como biomarcador de endometriosis, inmediatamente después de la cirugía y periódicamente durante el seguimiento, curiosamente encuentran que los niveles de UCA 1 incrementaron después del tratamiento y disminuyeron en casos de recaída, estos resultados sugieren que UCA 1 es una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de la recurrencia <sup>[80]</sup>.

En un estudio reciente, evaluando la expresión del lncARN LINCO 1465, Song y col. encuentran los mismos resultados y concluyen que puede servir como un biomarcador de diagnóstico y pronóstico de enfermedad endometriósica <sup>[81]</sup>.

No cabe duda de la relevancia de estos estudios de investigación en ciencia básica y el futuro se vislumbra promisorio, sin embargo, la utilización en la práctica clínica está aún muy lejano.

# El efecto de la medicación post quirúrgica en la recurrencia de endometriosis: concepto de adyuvancia

---

En oncología, la terapia adyuvante se refiere al uso de fármacos en pacientes que han quedado clínicamente libres de enfermedad mediante el tratamiento quirúrgico pero que se sabe tienen el riesgo de enfermedad microscópica y por lo tanto episodios de recurrencia (NIH). El objetivo de la terapia adyuvante es reducir la tasa de recurrencia.

Este modelo oncológico ha influido notablemente en la visión del manejo de la endometriosis en las últimas décadas, siguiendo este concepto se ha afirmado que el tratamiento hormonal adyuvante mejoraría la eficacia y reduciría los episodios recurrentes <sup>(82)</sup>.

En la terapia post quirúrgica adyuvante para el manejo de la endometriosis y la recurrencia se utilizan diversos fármacos, como los anticonceptivos orales combinados (ACOs), agonistas de GnRH (aGnRH), progestágenos como el dienogest (DNG) o el sistema de liberación de levonorgestrel (endoceptivo) (LNGIUS).

Sin embargo, Casper, ha sugerido que la presencia de concentraciones suprafisiológicas de estrógeno cuando se utilizan ACOs, podría no ser lo más adecuado para el tratamiento a largo plazo, puesto que podrían reactivar la enfermedad, propone la utilización de progestinas como alternativa y tratamiento de primera línea <sup>(83)</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente Chiu y col. comparando diversas opciones terapéuticas (aGnRH-DNG, DNG, aGnRH-ACOs, aGnRHLNGIUS y ACOs), encuentran que todas ellas son efectivas en disminuir la recurrencia de endometriosis y que las terapias combinadas post operatorias son mejores que los tratamientos con un solo fármaco, pero la combinación aGnRH-DNG es el régimen más efectivo <sup>(84)</sup>.

La literatura ha descrito ya con anterioridad los efectos beneficiosos de la terapia adyuvante post quirúrgica en endometriosis en relación con la recurrencia de la enfermedad. Somigliana y col. encuentran que hay evidencia disponible que respalda firmemente los beneficios de la administración hormonal prolongada después de la cirugía para prevenir la recurrencia de endometriosis, en consecuencia, la terapia hormonal a largo plazo debe recomendarse después de la cirugía para tratar la endometriosis y debe usarse hasta que la mujer decida concebir <sup>(82)</sup>.

# Conclusiones

---

La recurrencia de endometriosis después del tratamiento quirúrgico es un tema no resuelto, a pesar de los esfuerzos realizados en la identificación de los factores de riesgo, una mejor comprensión de la enfermedad, el conocimiento de la anatomía pélvica, la realización de procedimientos quirúrgicos más extensivos y complejos, la posibilidad de eliminar o disminuir ostensiblemente la probabilidad de recurrencia permanece como un reto en el manejo de esta condición. Los biomarcadores que se están estudiando en la actualidad aparecen como una luz en el camino, permitirían desarrollar estrategias orientadas al desarrollo de nuevos tratamientos, dirigidos e individualizados de acuerdo con las características de cada paciente.

# Referencias

---

1. Wright J. The origins of Endometriosis. In: Nasar N, Amso, Saikat Banerjee, editors. *Endometriosis: Current Topics in Diagnosis and Management*. CCR Press; 2022.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422-469.
3. Redwine D. Chapter 10: Sampson revisited: a critical review of the development of Sampson's theory of origin of endometriosis. In: Garcia-Velasco J, Rizk B, editors. *Endometriosis: Current Management and Future Trends*: Jaypee; 2010.
4. Redwine DB. Müllerianosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Mar;156(3):761. doi: 10.1016/0002-9378(87)90093-7. PMID: 3826227.
5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
6. Fujii S. Secondary müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Jul;165(1):219-25. doi: 10.1016/0002-9378(91)90255p. PMID: 1853900.
7. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Boccellino M, et al. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(1):142-147.
8. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, Viceconte R, Bulzomi P, D'Armiento M, D'Avino A, Baldi A. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol*. 2012;227(4):1653-6. doi: 10.1002/jcp.22888. PMID: 21678420.
9. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, Martin DC. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Mar;71:14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32978068.
10. Matorras P, Cobo P. Chapter 2. Epidemiology of Endometriosis. In: Garcia-Velasco J, Rizk B, editors. *Endometriosis: Current Management and Future Trends*: Jaypee; 2010.
11. Bougie O, Yap MI, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Aug;126(9):11041115. doi: 10.1111/1471-0528.15692. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30908874.
12. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446454. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_817\_18. PMID: 35345070; PMCID: PMC9131783.
13. Hudelist G, Aas-Eng MK, Birsan T, Berger F, Sevelde U, Kirchner L, Salama M, Dauser B. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec;97(12):1438-1446. doi: 10.1111/aogs.13436. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30080244.
14. Lapointe M, Pontvianne M, Faller E, Lodi M, Futcher F, Lecointre L, Wattiez A, Akladios C. Impact of surgery for colorectal endometriosis on postoperative fertility and pregnancy outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Apr;51(4):102348. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102348. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231645
15. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):96-107. doi: 10.1093/humupd/dmaa033. PMID: 33020832; PMCID: PMC7781224.
16. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):305-9. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00608-3. PMID: 12909492.

17. Frontino G, Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. A pilot study. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(Supplement1): S25-S26. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03089-8.
18. Somigliana E, Busnelli A, Benaglia L, Viganò P, Leonardi M, Paffoni A, Vercellini P. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:77-80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.030. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27067871.
19. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 18;11(11):CD003678. doi: 10.1002/14651858.CD003678.pub3. PMID: 33206374; PMCID: PMC8127059.
20. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nehalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline: endometriosis, *Human Reproduction Open*, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
21. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):441-61. doi: 10.1093/humupd/dmp007. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19279046.
22. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan;28(1):82-5. doi: 10.1080/01443610701811761. PMID: 18259906.
23. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):585-96. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00191-x. PMID: 9341595.
24. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020 Feb 11;9(2):496. doi: 10.3390/jcm9020496. PMID: 32054117; PMCID: PMC7073694.
25. Bozdog G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):693-9. doi: 10.2217/whe.15.56. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26439119.
26. Tobiume T, Kotani Y, Takaya H, Nakai H, Tsuji I, Suzuki A, Mandai M. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Oct;205:54-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.516. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27566223.
27. Moini A, Arabipour A, Ashrafinia N. Risk factors for recurrence rate of ovarian endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Minerva Med*. 2014 Aug;105(4):295-301. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24914702.
28. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Bergamini V, Berlanda N, Carmignani L. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1729-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.047. PMID: 15950643.
29. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005 Nov-Dec;12(6):508-13. doi: 10.1016/j.jmig.2005.06.016. PMID: 16337578.
30. Selcuk S, Cam C, Koc N, Kucukbas M, Ozkaya E, Eser A, Karateke A. Evaluation of risk factors for the recurrence of ovarian endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Aug;203:5660. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.008. Epub 2016 May 20. PMID: 27240262.
31. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jan;208:81-85. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.015. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27894033.
32. Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, Choi D. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Nov;29(11):978-81. doi:10.3109/09513590.2013.824959. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24004294.

33. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, Arduini D. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Jul-Aug;13(4):281-8. doi: 10.1016/j.jmig.2006.03.002. PMID: 16825067.
34. Hidari T, Hirata T, Arakawa T, Koga K, Neriishi K, Fukuda S, Nakazawa A, Nagashima N, Ma S, Sun H, Takamura M, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy. *BMC Womens Health.* 2019 May 2;19(1):59. doi: 10.1186/s12905-019-0760-z. PMID: 31046768; PMCID: PMC6498560.
35. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007 Jun;109(6):1411-20. doi: 10.1097/01.AOG.0000265215.87717.8b. PMID: 17540815.
36. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Jul-Aug;25(5):786-793. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.025. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29357317.
37. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, Vignali M, Bertulesi C, Oggioni G, Parazzini F. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Aug;195(2):426-32. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.078. PMID: 16890551.
38. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, Knabben L, Gloor B, Mueller MD. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Dec;93(12):1262-7. doi: 10.1111/aogs.12490. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25175300.
39. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3 Suppl):S116-24. doi: 10.1067/mjd.2001.117432. PMID: 11511861.
40. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, VacherLavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1839-45. doi: 10.1093/humrep/del079. Epub 2006 Mar 16. PMID: 16543256.
41. Ferrero S, Camerini G, Maggiore ULR, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Bowel endometriosis: Recent insights and unsolved problems. *World J Gastrointest Surg* 2011; 3(3): 31-38 [PMID: 30689680 DOI: 10.4240/wjgs.v3.i3.31]
42. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Mar;47(3):281-9. doi: 10.1002/uog.15662. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26213903.
43. Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad G, Darai E, Roman H. Surgical Outcomes after Colorectal Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):453-466. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.015. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841755.
44. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update.* 2011 May-Jun;17(3):311-26. doi: 10.1093/humupd/dmq057. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21233128.
45. Reich H, McGlynn F, Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. *J Reprod Med.* 1991 Jul;36(7):516-22. PMID: 1834840.
46. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod.* 1995 Mar;10(3):630-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136001. PMID: 7782444.
47. Ceccaroni M, Clarizia R, Mussi EA, Stepniewska AK, De Mitri P, Ceccarello M, Ruffo G, Bruni F, Rettore L, Surico D. "The Sword in the Stone": radical excision of deep infiltrating endometriosis with bowel shaving-a single-centre experience on 703 consecutive patients. *Surg Endosc.* 2022 May;36(5):3418-3431. doi: 10.1007/s00464-02108663-z. Epub 2021 Jul 26. Erratum in: *Surg Endosc.* 2021 Oct 12;; PMID: 34312725.
48. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril.* 2017Dec; 108(6):931-942. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.09.006. PMID: 29202966.

49. Donnez O. Conservative management of rectovaginal Deep endometriosis: Shaving should be considered as the primary surgical approach in a high majority of cases. *J. Clin. Med.* 2021, 10(21): 5183. doi: 10.3390/jcm10215183
50. Nezhat C, Nezhat F, Pennington E, Nezhat CH, Ambroze W. Laparoscopic disk excision and primary repair of the anterior rectal wall for the treatment of full-thickness bowel endometriosis. *Surg Endosc.* 1994 Jun;8(6):682-5. doi: 10.1007/BF00678566. PMID: 8059307
51. Landi S, Pontrelli G, Surico D, Ruffo G, Benini M, Soriano D, Mereu L, Minelli L. Laparoscopic disk resection for bowel endometriosis using a circular stapler and a new endoscopic method to control postoperative bleeding from the stapler line. *J Am Coll Surg.* 2008 Aug;207(2):205-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.037. Epub 2008 May 19. PMID: 18656048.
52. Kondo W, Ribeiro R, Zomer MT, Hayashi R. Laparoscopic Double Discoid Resection With a Circular Stapler for Bowel Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct;22(6):929-31. doi: 10.1016/j.jmig.2015.04.021. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25937595.
53. Ceccaroni M, Ceccarello M, Clarizia R, Fusco E, Roviglione G, Mautone D, Cavallero C, Orlandi S, Rossini R, Barugola G, Ruffo G. Nervesparing laparoscopic disc excision of deep endometriosis involving the bowel: a single-center experience on 371 consecutive cases. *Surg Endosc.* 2021 Nov;35(11):5991-6000. doi: 10.1007/s00464-02008084-4. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052528.
54. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2317-20. doi: 10.1093/humrep/dei047. Epub 2005 May 5. PMID: 15878923.
55. Xu P, Wang J, Zhang Y, Zhu L, Zhang X. Factors Affecting the Postoperative Bowel Function and Recurrence of Surgery for Intestinal Deep Endometriosis. *Front Surg.* 2022 Jun 14;9:914661. doi: 10.3389/fsurg.2022.914661. PMID: 35774384; PMCID: PMC9239406.
56. Redwine DB, Sharpe DR. Laparoscopic segmental resection of the sigmoid colon for endometriosis. *J Laparoendosc Surg.* 1991 Aug;1(4):217-20. doi: 10.1089/lps.1991.1.217. PMID: 1834272.
57. Nezhat C, Nezhat F, Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of videolaparoscopy and the CO<sub>2</sub> laser. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Aug;99(8):664-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13851.x. PMID: 1390472.
58. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, Noel JC. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod.* 2004 Apr;19(4):996-1002. doi: 10.1093/humrep/deh150. Epub 2004 Mar 11. PMID: 15016784
59. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Coppens E, Zalcmann M, Noel JC. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg.* 2009 Apr;33(4):8227. doi: 10.1007/s00268-008-9903-3. PMID: 19190961.
60. Kavallaris A, Köhler C, Kühne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod.* 2003 Jun;18(6):1323-7. doi: 10.1093/humrep/deg251. PMID: 12773467
61. Badescu A, Roman H, Aziz M, Puscasiu L, Molnar C, Huet E, Sabourin JC, Stolnicu S. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):430-4.e26. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.006. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613653.
62. Bendifallah S, Vesale E, Darai E, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Tuech JJ, Abo C, Roman H. Recurrence after Surgery for Colorectal Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):441-451.e2. doi: 10.1016/j.jmig.2019.09.791. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31785416.
63. Roman H, Hennetier C, Darwish B, Badescu A, Csanyi M, Aziz M, Tuech JJ, Abo C. Bowel occult microscopic endometriosis in resection margins in deep colorectal endometriosis specimens has no impact on short-term postoperative outcomes. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):423-9.e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.030. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26474734.
64. Soares M, Luyckx M, Maillard C, Laurent P, Gerday A, Jadoul P, Squifflet J. Outcomes after Laparoscopic Excision of Bladder Endometriosis Using a CO<sub>2</sub> Laser: A Review of 207 Cases in a Single Center. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023 Jan;30(1):52-60. doi: 10.1016/j.jmig.2022.10.005. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36280201.

65. Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Sep-Oct;17(5):600-4. doi: 10.1016/j.jmig.2010.05.008. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20656568.
66. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol.* 2017 May;71(5):790-807. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040358.
67. Abrao MS, Dias JA Jr, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1662-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.143. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18410936.
68. Asbeshouse BS, Asebeshouse G. Endometriosis of the urinary tract: a review of the literature and a report of four cases of vesical endometriosis. *J Int Coll Surg.* 1960 Jul;34:43-63. PMID: 13791480.
69. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):147-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.028. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25439849.
70. Cunha FLD, Arcoverde FVL, Andres MP, Gomes DC, Bautzer CRD, Abrao MS, Tobias-Machado M. Laparoscopic Treatment of Ureteral Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Apr;28(4):779-787. doi: 10.1016/j.jmig.2020.11.022. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253957
71. Cavaco-Gomes J, Martinho M, Gilabert-Aguilar J, Gilabert-Estéles J. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar; 210:94-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.011. Epub 2016 De 12. PMID: 27984749.
72. Alborzi S, Askary E, Poordast T, Alborzi S, Abadi AKH, Shoaii F. Approach to ureteral endometriosis: A single-center experience and meta-analysis of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Jan;49(1):75-89. doi: 10.1111/jog.15449. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36268633.
73. Di Maida F, Lambertini L, Grosso AA, Mari A, Vannuccini S, Capezuoli T, Fambrini M, Petraglia F, Minervini A. Urinary Tract Endometriosis: How to Predict and Prevent Recurrence after Primary Surgical Excision. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 oct;29(10):1178-1183. doi: 10.1016/j.jmig.2022.07.004. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35817366.
74. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003 Apr;18(4):756-9. doi: 10.1093/humrep/deg136. PMID: 12660267.
75. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Mar;11(3):145-56. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.5. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24492836.
76. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates†. *Biol Reprod.* 2019 May 1;100(5):1135-1146. doi: 10.1093/biolre/iox014. Erratum in: *Biol Reprod.* 2019 Dec 24;101(6):1179. PMID: 30721951; PMCID: PMC6497525.
77. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boulwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 May;141(5):672-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077. x. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18318758.
78. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):402-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.013. Epub 2016 May 11. PMID: 27179784.
79. Wang X, Parodi L, Hawkins SM. Translational Applications of Linear and Circular Long Noncoding RNAs in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 30;22(19):10626. doi: 10.3390/ijms221910626. PMID: 34638965; PMCID: PMC8508676.

80. Huang H, Zhu Z, Song Y. Downregulation of lncrna uca1 as a diagnostic and prognostic biomarker for ovarian endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019 Mar;65(3):336-341. doi: 10.1590/18069282.65.3.336. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30994830.
81. Song Y, Huang R, Hu X, Wu S, Chen S, Liu G, Ou M, Guo H. Downregulation of lncRNA LINC01465 predicts ovarian endometriosis and its prognosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2023 May 31. doi: 10.1007/s00508-023-02219-y. Epub ahead of print. PMID: 37256422
82. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 May-Jun;21(3):328-34. doi: 10.1016/j.jmig.2013.10.007. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24157566.
83. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):533-536. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.003. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28162779.
84. Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH, Wang PH, Chen YJ. Maintenance Therapy for Preventing Endometrioma Recurrence after Endometriosis Resection Surgery - A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022 May;29(5):602-612. doi: 10.1016/j.jmig.2021.11.024. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35123042.

# Capítulo V

## ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENCIA

*Alfredo Celis López*

La dismenorrea, definida como el dolor pélvico cíclico durante la menstruación, suele ser entendida como parte del proceso menstrual y esto es más frecuente que ocurra en las adolescentes en quienes se asume que la menstruación se presenta con dolor. Pero con relativa frecuencia, detrás de este dolor menstrual puede esconderse una enfermedad compleja como la endometriosis y el hecho de asumir el dolor como normal es un factor que muchas veces retarda el diagnóstico y el inicio de tratamiento de esta enfermedad, con gran impacto en el futuro reproductivo de quienes la padecen.

La dismenorrea puede ser primaria, cuando detrás del dolor menstrual no hay ninguna patología asociada y usualmente se presenta dentro de los 6 a 12 meses de iniciada la menarquia; puede ser secundaria cuando existe una patología (subyacente) asociada al dolor, el cual con mayor frecuencia se presenta 12 meses después de la menarquia, siendo la endometriosis la patología pélvica más frecuente asociada a dismenorrea secundaria y dolor pélvico crónico en la adolescencia <sup>(1)</sup>.

Con frecuencia, la endometriosis es descrita como una condición enigmática porque diversas preguntas relacionadas con su prevalencia, patogénesis, diagnóstico y manejo aún no tienen una respuesta definida y hay controversias con respecto a todas ellas, la endometriosis en adolescentes no es la excepción y es tema de permanente debate <sup>(2)</sup>.

Hay varios aspectos importantes a tener en cuenta con respecto a la endometriosis en las adolescentes como son:

- ¿Es inusual, la endometriosis en adolescentes, como sugieren algunos estudios epidemiológicos? ¿Cuán frecuente es?

- ¿La endometriosis en adolescentes se resuelve espontáneamente? ¿o es una afección progresiva que puede conducir a endometriosis severa o profunda?
- ¿El retraso en el diagnóstico es responsable del hallazgo de enfermedad grave en la edad adulta?
- ¿En adolescentes solo se encuentran formas tempranas de endometriosis?
- ¿Es mejor evitar la cirugía en adolescentes y dar de preferencia tratamiento médico empírico a la cirugía?
- ¿El tratamiento empírico es perjudicial a largo plazo al enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico, o es beneficioso evitando la cirugía y la morbilidad asociada a enfermedad progresiva?

## **PREVALENCIA:**

### **¿Es rara la endometriosis en adolescentes? ¿Cuál es su prevalencia?**

La endometriosis es una patología frecuente en mujeres adultas, con una prevalencia variable que se estima en 5-10 % de la población femenina <sup>(3)</sup>, en 10-15 % entre mujeres en edad reproductiva <sup>(4)</sup> y hasta un 35-50 % entre las mujeres que presentan dolor pélvico y/o infertilidad <sup>(5)</sup>. En adolescentes, si bien es cierto, su existencia ha sido aceptada y demostrada desde hace mucho tiempo, la verdadera incidencia de endometriosis no es conocida; asimismo la prevalencia aún no ha sido estimada ya que esta varía entre los estudios, dependiendo de la población estudiada; en centros de referencia de ginecología pediátrica y adolescente, Goldstein et al. <sup>(6)</sup> encontraron una prevalencia del 47 % de endometriosis en adolescentes (10,5-19 años) a quienes se les realizó laparoscopia por dolor pélvico, mientras que Laufer et al. <sup>(7)</sup> reportaron una prevalencia de casi 70 % en adolescentes y mujeres menores de 22 años que tuvieron dolor pélvico refractario a la terapia hormonal combinada.

Por otro lado, una revisión sistemática de Jansen y col. <sup>(8)</sup> basado en 15 artículos publicados entre enero de 1980 y diciembre del 2011 en adolescentes con dolor pélvico crónico o dismenorrea encontraron que la prevalencia de endometriosis confirmada visualmente fue 62 % (rango de 25-100 %) en todas las adolescentes que tuvieron laparoscopia por dolor, la prevalencia fue 75 % en niñas con dolor pélvico crónico resistentes al tratamiento, 70 % en niñas con dismenorrea y 49 % en niñas con DPC que no necesariamente eran resistentes al tratamiento. Las estimaciones de endometriosis confirmada por laparoscopia en adolescentes varían ampliamente, oscilando entre el 19 y el 73 % <sup>(9)</sup>.

Diversos estudios refieren que en las adolescentes se encuentran estadios tempranos (I-II) de endometriosis <sup>(6,7)</sup>, asimismo Reese y col. <sup>(11)</sup> reportan que más del 90 % de

adolescentes de 11-19 años con endometriosis tuvieron estadios I-II de la enfermedad. Estos autores concluyeron que los estadios avanzados de endometriosis y en particular el endometrioma son raros en las adolescentes. Sin embargo, estudios mas recientes reportan una prevalencia mas alta de endometriosis severa en adolescentes, alcanzando hasta 40-50 % de casos <sup>(12,13)</sup>. Igualmente, en el metanálisis de Jansen <sup>(8)</sup> encontró que el 32 % de las adolescentes que tuvieron laparoscopia por dolor pélvico tuvieron endometriosis moderada a severa.

Algo similar ha ocurrido con la presencia del endometrioma en las adolescentes, ya que había reportes que decían que su presencia era relativamente inusual, así Moore y col. <sup>(14)</sup> encontraron que los endometriomas comprendían el 4.7 % de los quistes de ovario en adolescentes. Sin embargo, 2 estudios posteriores reportaron el diagnóstico de endometriomas en pacientes más jóvenes <sup>(15,16)</sup>, ambos estudios sugieren que los endometriomas en adolescentes, pueden ser más frecuentes de lo que se pensaba, aun cuando no precisan datos acerca de la prevalencia.

## - FACTORES DE RIESGO:

### ¿Existen factores de riesgo que permitan predecir la presencia de endometriosis?

Es importante conocer los factores de riesgo relacionados con endometriosis para poder predecir que la adolescente que presenten dismenorrea o dolor pélvico acíclico tienen mayor probabilidad de desarrollar endometriosis en el futuro o ya puedan tenerla.

Hay varios factores de riesgo asociados al desarrollo de endometriosis en las adolescentes, como menarquia temprana, historia familiar positiva y presencia de anomalías mullerianas obstructivas. Teniendo en cuenta que la menstruación retrógrada es el mecanismo más aceptado como causa de endometriosis se asume que las anomalías mullerianas obstructivas aumentan el riesgo de menstruación retrógrada y con esto el desarrollo de endometriosis. Esto se apoya en el hecho de que después que la obstrucción ha sido corregida quirúrgicamente, la endometriosis tiende a resolverse espontáneamente <sup>(17)</sup>.

Dentro de las otras condiciones reconocidas como factores de riesgo, tenemos la menarquia temprana (antes de los 12 años) que prolonga la exposición al estrógeno endógeno, ciclos de menstruación prolongada, obesidad, así como también historia de un inicio temprano de dismenorrea <sup>(18)</sup>. La menarquia tardía, típicamente definida como la ocurrencia de la menstruación después de los 15 años se ha correlacionado con bajo riesgo para endometriosis. Un estudio australiano de casos y controles realizado en 268 mujeres quienes tuvieron endometriosis moderada y severa encontró que las mujeres que tuvieron su menarquía a los 14 años o más tarde, tuvieron menor probabilidad de desarrollar endometriosis <sup>(19)</sup>. Igualmente, un metaanálisis

de Nnoaham y cols. analizaron 18 estudios de casos y controles, encontrando que la menarquia temprana incrementó levemente el riesgo de endometriosis <sup>[20]</sup>.

Los antecedentes familiares parecen aumentar el riesgo de presentar endometriosis en la adolescencia <sup>[21]</sup>. Uno de los primeros estudios en establecer una relación entre la influencia genética y el desarrollo de endometriosis fue publicado en 1980 por Simpson y cols, <sup>[22]</sup> que encontraron que el 6,9 % de las familiares en primer grado de pacientes con endometriosis estaban afectadas por endometriosis versus el 1 % de los controles. De igual manera, Audebert y cols en el 2015 <sup>[23]</sup>, realizaron un estudio retrospectivo en adolescentes con confirmación quirúrgica de endometriosis, encontrando que el 34.5 % tenían antecedentes familiares positivos de endometriosis y que en el 25.5 % de los casos tenían un familiar en primer grado de consanguinidad afectado. Esto apoya la fuerte posibilidad de una influencia genética en el desarrollo de endometriosis.

Estos factores de riesgo deben ser tomados en cuenta en las adolescentes con dismenorrea porque el reconocimiento temprano de estas pacientes en riesgo, es imprescindible para permitir un diagnóstico temprano y oportuno para facilitar su pronta intervención y derivación a centros especializados en el diagnóstico y manejo de la endometriosis.

## - **DIAGNÓSTICO:**

### **¿Es difícil hacer el diagnóstico de endometriosis en la adolescente? ¿Por qué hay tanta demora?**

Uno de los mayores problemas en el manejo de la endometriosis en la adolescencia es el tiempo que toma hacer el diagnóstico, desde el momento en que la adolescente inicia los síntomas hasta el momento en que es llevada al médico generalmente transcurren varios años. Por lo tanto, la endometriosis en las adolescentes con mucha frecuencia se diagnostica después de un largo retraso. Este retraso en el diagnóstico puede estar asociado con el progreso de la enfermedad a etapas más avanzadas <sup>[24]</sup> y con una mayor probabilidad de comprometer su futuro reproductivo en una edad posterior.

El retraso en el diagnóstico representa un problema importante para las pacientes con endometriosis ya que retrasa el inicio del tratamiento, hay informes que señalan que el retraso es en promedio de 7 años para las mujeres adultas y de 12,1 años para las adolescentes <sup>[27]</sup>.

Greene y cols encontraron que dos tercios de las mujeres adultas con endometriosis diagnosticada quirúrgicamente mencionaron que comenzaron a tener síntomas de dolor durante la adolescencia <sup>[28]</sup>, e informaron además que era más probable que a

las pacientes más jóvenes se les dijera que nada estaba mal en comparación con las que buscaron una evaluación más adelante en la vida.

Igualmente, el estudio de Zannoni y cols, refiere que el diagnóstico de endometriosis vía laparoscópica ocurre en promedio 6.7 años después de el inicio de los síntomas <sup>(29)</sup>. El estudio TEENMAPS en Finlandia mostró que las adolescentes esperaron 3 veces mayor tiempo para solicitar una cita para evaluación de sus síntomas que aquellas que comienzan con síntomas en la edad adulta <sup>(30)</sup>. Asimismo, señalaron que en promedio transcurrieron 10,9 meses desde la primera consulta al médico por dolor y la confirmación final de endometriosis, ya que es más probable que las adolescentes acudan a los proveedores de atención primaria de salud que a los especialistas para la evaluación inicial.

Otro aspecto interesante es que las pacientes adolescentes fueron vistas en promedio, por 3 médicos (rango, 1-12) para llegar al diagnóstico, de los cuales el 72 % involucró a un gineco-obstetra, el 36 % a un gastroenterólogo y un 16 % a un urólogo <sup>(9)</sup>. De manera similar, este hallazgo fue informado por Di Vasta y cols <sup>(31)</sup>, donde las adolescentes esperaron un promedio de 1 año (rango, 0-7) entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de endometriosis y con una mediana de 2 (rango, 0-20) proveedores de salud antes del diagnóstico.

El estudio de Haas y cols <sup>(32)</sup>, mostró que el 0,05 %, 1,93 % y 6,1 % de las pacientes estaban en el rango de 10-14, 15-19 y 20-24 años respectivamente. Estos números indican que es menos probable que la endometriosis se diagnostique en adolescentes menores de 20 años, en comparación con las mujeres mayores, lo que podría deberse a que los médicos y/o pacientes, o sus familias tienen mayor reserva para aceptar y realizar una laparoscopia en el grupo de edad más joven.

Otro aspecto muy importante en cuanto al retraso en el diagnóstico de la endometriosis en nuestro medio, está en relación a la falta de profesionales de salud adecuadamente informados acerca de la endometriosis en los centros del primer nivel de atención que les permitan pensar que esta enfermedad también se presenta como causa de dolor pélvico en la adolescencia y de esta manera poder hacer un diagnóstico presuntivo temprano y así derivar oportunamente a las pacientes a los médicos gineco-obstetras y a los centros de referencia para tratamiento especializado de los casos de mayor severidad.

Matalliotakis y cols <sup>(33)</sup>, publicaron una gran revisión retrospectiva en 900 mujeres que se sometieron a tratamiento quirúrgico de la endometriosis por laparoscopia o laparotomía e hicieron una comparación de los factores de riesgo para endometriosis en las 85 (9,4 %) adolescentes en comparación con las 815 (90,6 %) mujeres adultas, encontrando entre los dos grupos diferencias estadísticamente significativas, siendo las adolescentes más propensas a tener la menarquía a una edad más temprana ( $P < 0,05$ ),

referir dismenorrea como queja principal ( $P < 0,001$ ), antecedentes de asma ( $P < 0,01$ ), antecedentes familiares positivos de familiares de primer grado con endometriosis ( $P < 0,01$ ), y la presencia de malformaciones congénitas ( $P < 0,01$ ).

Siendo que el dolor es el síntoma de presentación más prevalente de endometriosis en la adolescencia, el tipo de dolor que se manifiesta es variable. Las adolescentes se presentan principalmente con síntomas de dolor, no tanto asociados a infertilidad o hallazgos ecográficos, que puede ser más común en la población adulta.

En las mujeres adultas, se sospecha endometriosis cuando la paciente presenta dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia, una masa pélvica o infertilidad, el dolor en estas pacientes suele ser un dolor pélvico cíclico <sup>(7)</sup>. Comúnmente se ha pensado que las adolescentes principalmente presentan dismenorrea, por el contrario, en la población adolescente con endometriosis, la presentación del dolor pélvico suele ser acíclico y/o cíclico, siendo más probable de presentar dolor pélvico no cíclico (Tabla 1). Además, refiere Laufer y cols <sup>(7)</sup>, que solo el 9 % presentó dismenorrea clásica, mientras que el 63 % presentó dolor cíclico y no cíclico, y el 28 % se presentó con dolor no cíclico, también encontró que síntomas intestinales y vesicales pueden ser comunes en adolescentes con endometriosis y que los endometriomas son raros antes de la edad promedio de los veinte años.

**Tabla 1.**  
Síntomas de Adolescentes con Endometriosis

Síntomas de presentación	%
Dolor acíclico y cíclico	62.5
Dolor acíclico	28.1
Dolor cíclico	9.4
Dolor gastrointestinal	34.3
Síntomas urinarios	12.5
Menstruación irregular	9.4
Flujo vaginal	6.3

Tomado de Laufer y Cols. (7)

Un estudio de cohorte longitudinal que incluyó 295 adolescentes (edad <18 años) y 107 pacientes adultas (edad >18 años) con endometriosis confirmada quirúrgicamente, encontró que el 66 % de las adolescentes tuvieron dolor pélvico acíclico que fue similar al 77 % del grupo adulto lo cual fue estadísticamente significativo ( $P = 0.04$ ), <sup>(34)</sup>.

Otros resultados muestran que las adolescentes frecuentemente también se quejan de dismenorrea (64 %), hipermenorrea (44 %) y sangrado irregular (60 %). Las molestias gastrointestinales, aunque menos comunes, parecen ser más frecuentes en adolescentes que en adultos, y las náuseas pueden ser más comunes en adolescentes con endometriosis que en aquellas que solo tienen dismenorrea. Molestias genitourinarias, incluyendo polaquiuria y disuria, pueden encontrarse en hasta el 52 % de los adolescentes, aunque estas parecen ser más comúnmente observados en mujeres adultas <sup>[30]</sup>.

En la adolescente, la sola presencia de dolor pélvico en sus diferentes manifestaciones no basta para hacer el diagnóstico de endometriosis ya que este se presenta de diferentes maneras. Además, es preciso señalar que la severidad de los síntomas no se correlaciona necesariamente con la extensión de la enfermedad <sup>[49]</sup>.

Por lo tanto, el examen físico es muy importante, pero no siempre es posible que el examen vaginal pueda ser realizado en todas las adolescentes. El objetivo del examen vaginal, cuando se pueda hacer, debe estar dirigido a determinar la etiología del dolor, buscando la presencia de algún nódulo en el fondo de saco vaginal posterior a través de la especuloscopia, precisando a través del tacto vaginal las zonas más sensibles que provoquen dolor, así como la posición y motilidad uterina, un útero retroverso, de poca o nula movilidad y que despierte dolor a la movilización nos acercará al diagnóstico de endometriosis. Un hallazgo común en el examen pélvico en el descarte de endometriosis incluye la sensibilidad en el fondo del saco posterior vaginal <sup>[35]</sup>. También sirve para descartar la presencia de un tumor de ovario (endometrioma) o anomalía del tracto reproductivo.

En las adolescentes que no son sexualmente activas, se puede hacer un examen rectal-abdominal previo consentimiento informado de la paciente y/o de los padres o tutor, de igual manera en el caso del examen vaginal. También en los casos que, o cuando la adolescente rechace el examen, se puede insertar un hisopo en la vagina para documentar una vagina permeable sin obstrucción o anomalía parcialmente obstructiva, como un tabique vaginal transversal, himen imperforado o microperforado o hemivagina obstruida.

Si no es posible realizar un examen bimanual de la pelvis, ni una ecografía transvaginal, la ecografía pélvica puede ayudar a descartar anomalías müllerianas cuya corrección ha demostrado que revierte la enfermedad, así también puede revelar la presencia de endometriomas, aún cuando su incidencia en las adolescentes es controversial, ya que se dice que los endometriomas son poco frecuentes en la adolescencia pero se encontró una masa pélvica en 41 % a 87 % de las pacientes en dos pequeñas series de 55 a 63 adolescentes <sup>[22,36]</sup>. Aunque su detección durante el examen de ultrasonido es útil, los hallazgos normales no excluyen la presencia de endometriosis subyacente, pero puede ayudar a identificar otras causas de dolor pélvico como otros quistes ováricos, torsión, tumores etc.

Por el contrario, la ecografía transvaginal parece tener una especificidad adecuada para la evaluación del compartimento anterior (vejiga) así como de los ovarios <sup>(37)</sup>, y también es útil para identificar nódulos profundos u ovarios adheridos en manos experimentadas; aunque es importante tener en cuenta que ningún estudio ha sido evaluado específicamente en la población adolescente que permita establecer una sensibilidad adecuada para descartar enfermedad peritoneal superficial.

La resonancia magnética (RM) es una excelente pero costosa modalidad para la evaluación de anomalías del tracto genital, endometrioma y sobre todo endometriosis infiltrativa profunda (EIP) cuando no es posible hacer una ecografía transvaginal. Como lo sugiere una revisión de Cochrane, la RMN tiene mayor especificidad que la ecografía transvaginal para endometriosis en el compartimento posterior (específicamente bolsa de Douglas), pared vaginal y rectosigmoide <sup>(37)</sup>.

La tomografía axial computarizada (TAC) no es superior a la ultrasonografía en la evaluación del dolor pélvico crónico de la adolescente, por lo tanto, no es útil para hacer diagnóstico de endometriosis.

Pero hay que tener muy presente que ninguno de estos estudios de imágenes por muy bien que hayan sido realizados son útiles para el diagnóstico de endometriosis superficial peritoneal ni en las mujeres adultas y adolescentes por lo cual la laparoscopia sigue manteniéndose como el estándar de oro, <sup>(38)</sup> para diagnosticar o descartar esta presentación de la enfermedad.

Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) 2018 sobre la dismenorrea y la endometriosis en la adolescente, "cuando una paciente no mejora clínicamente luego de 3 a 6 meses del iniciado el tratamiento, su ginecólogo debe investigar las posibles causas secundarias y reevaluar la continuidad del tratamiento" <sup>(39)</sup>.

Las indicaciones para la laparoscopia en las adolescentes con dolor pélvico serían una inadecuada respuesta al tratamiento con AINES y ACOs luego de 3 a 6 meses, masa anexial persistente o en desarrollo y síntomas o imágenes sugestivas de endometriosis infiltrativa profunda <sup>(40)</sup>, teniendo en cuenta también los factores de riesgo asociados a endometriosis.

En adolescentes, es importante tener presente que 3 a 6 meses de dolor debilitante que no responde al tratamiento médico, puede ser necesario proceder con una evaluación quirúrgica laparoscópica antes de completar los 3 a 6 meses. Tras la evaluación laparoscópica, Lauffer y cols, <sup>(7)</sup> encontraron que el 69 % de las adolescentes con dolor pélvico que no respondieron a un ensayo de AINES y ACOs cíclicos tenían endometriosis.

Es importante mencionar, que el ginecólogo que va a realizar la laparoscopia debe sentirse cómodo operando pacientes en este rango de edad y debe estar capacitado para realizar la cirugía requerida. En la actualidad no se puede concebir realizar una

laparoscopia diagnóstica para luego derivar a la paciente con un “especialista” para la cirugía definitiva, esto coloca a la paciente al riesgo indebido de dos anestесias.

El ginecólogo que realice la cirugía a una adolescente debe estar familiarizado con la apariencia de los implantes endometriósicos en este grupo de edad.

Los implantes endometriósicos tienen una morfología variable, que ha sido descrita en la Clasificación de Endometriosis revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) <sup>[41]</sup>.

Solo una serie ha comparado de manera objetiva lesiones en adolescentes con las encontradas en adultos <sup>[42]</sup>. En esta serie se sugiere que las lesiones de llama roja son más comunes en adolescentes con endometriosis que en pacientes adultas; en cambio las lesiones por quemadura de pólvora son menos comunes en adolescentes, lo cual es consistente con la presunción de que estas lesiones representan implantes más antiguos y avanzados. También se ha sugerido que las lesiones claras y rojas son las lesiones más dolorosas de la endometriosis <sup>[43]</sup>. (Tabla 2).

**Tabla 2.**  
Tipo de lesión y dolor

Tipo de lesión	Asociación con dolor
Clara	76%
Roja	84%
Blanca	44%
Negra	22%

Percepción de dolor 1-27 mm de lesión Tomado de Deco y Cols. <sup>[43]</sup>

Es importante reconocer que el diagnóstico visual de la endometriosis tiene sus limitaciones y que la biopsia por escisión, particularmente de las lesiones atípicas, a menudo es requerida para confirmar el diagnóstico correcto. Hasta el 25 % de las lesiones de apariencia atípica pueden ser endometriosis <sup>[44]</sup>.

Las ventanas peritoneales de Alan-Masters también son comunes en adolescentes y deben ser reconocidas durante la cirugía.

Hay que tener presente la existencia de endometriosis microscópica, aunque un estudio sugiere una baja prevalencia de endometriosis microscópica <sup>[36]</sup>, en otro informe se muestra una tasa significativa en adultos <sup>[45]</sup>. La experiencia en el Children’s Hospital de Boston sugiere una cantidad significativa (3 %) de endometriosis microscópica en adolescentes con una pelvis visualmente normal <sup>[7]</sup>.

Si no se logra identificar evidencia de endometriosis en una paciente que tiene factores de riesgo y clínica de endometriosis, es recomendable realizar una biopsia del fondo de saco de douglas y ligamentos úterosacros a la búsqueda de enfermedad microscópica ya que es factible que la endometriosis puede identificarse sin visualización en la laparoscopia.

Actualmente no existen análisis de sangre o marcadores séricos específicos para identificar la endometriosis. En cuanto al examen de Ca 125, puede estar indicado en pacientes que tengan un diagnóstico conocido de endometrioma, para ver el progreso de la enfermedad, pero sobre todo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento tanto médico como quirúrgico, pero este ensayo no es útil como prueba de tamizaje por su alta tasa de falsos positivos <sup>(46)</sup>.

Los niveles séricos de CA 125 pueden estar elevados, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) no recomienda su uso para la detección de pacientes o seguimiento del tratamiento de la endometriosis <sup>(47)</sup>.

- **¿El diagnóstico de endometriosis en adolescentes debe ser confirmado por histología?**

Hasta el 25 % de las lesiones de apariencia atípica pueden ser endometriosis <sup>(44)</sup>.

Si estamos en una laparoscopia, es mandatorio obtener una biopsia de zonas sospechosas o evidentes. Teniendo en cuenta que en esta población se debe tratar de ser conservador y guiarse por la imagenología (mapeo).

- **¿En adolescentes solo se encuentran formas tempranas de endometriosis?**

Aunque la mayoría de las adolescentes presentan enfermedad en estadio I -II, Lauffer y cols <sup>(7)</sup> encontraron que el 77.4 % de las adolescentes tenían enfermedad estadio I y que el 22.6 % tenían enfermedad estadio II y no encontraron un solo caso en estadios III o IV. En una serie de 36 adolescentes con endometriosis se encontró que el 31 % de ellas, tenía enfermedad en estadio IV <sup>(42)</sup>.

Por otro lado, Jansen y cols <sup>(8)</sup>, en una revisión sistemática que comprendió 15 estudios, realizados en pacientes adolescentes que tenían dismenorrea y dolor pélvico crónico, a quienes se les hizo diagnóstico de endometriosis por laparoscopia encontraron que 2/3 de ellas tenían endometriosis y que 1/3 (32 %) tenían endometriosis moderada y severa. De igual manera, Fedele y cols <sup>(48)</sup>, señalan haber encontrado 24 % de pacientes con estadio III y 12 % de pacientes con estadio IV.

Un aspecto a tener en cuenta, el cual puede estar relacionado con la presencia de estadios más avanzados de la enfermedad en las adolescentes, es el hecho de que la enfermedad estaría comenzando más tempranamente. Un estudio que comparó sus registros de datos en dos momentos diferentes encontró un gran salto en aquellas

que experimentaron sus primeros síntomas antes de los 15 años, pasando del 15 % en la década de 1980 al 38 % en el registro de 1998. En esta encuesta se mostró que 2/3 de las pacientes habían experimentado sus primeros síntomas pélvicos antes de los 20 años <sup>[49]</sup>.

Se puede concluir, señalando que la endometriosis avanzada no es infrecuente en adolescentes y mujeres jóvenes, de acuerdo a los hallazgos de los estudios antes referidos. La mayoría de estas pacientes con endometriosis avanzada se presentan con endometriomas ováricos, aunque otras formas de endometriosis avanzada como la obliteración del fondo de saco de Douglas y la presencia de nódulos en relación a endometriosis infiltrativa profunda también han sido encontrados. Las pacientes con endometriosis avanzada tienden a ser un poco mayores que las que presentan la enfermedad en etapa temprana y son más propensas a informar que el dolor pélvico se presenta “al azar” en lugar de dismenorrea o dolor pélvico diario <sup>[52]</sup>.

- **¿La endometriosis en adolescentes se resuelve espontáneamente? ¿o es una enfermedad progresiva que puede llevar a endometriosis severa?**

El curso natural de la endometriosis en adolescentes ha sido un tema de debate. No es fácil evaluar la progresión de la endometriosis sobre todo en las adolescentes y hay varias razones por lo que esto se hace difícil. En primer lugar, en el momento del diagnóstico laparoscópico (cuando se hace) las lesiones se tratan sistemáticamente mediante ablación o escisión, por lo tanto, cuando después de la cirugía, se realiza una laparoscopia de revisión, el endoscopista a menudo no puede distinguir entre la progresión de enfermedad y lesiones de novo o adherencias postoperatorias. En segundo lugar, se conoce que pueden aparecer y desaparecer lesiones peritoneales sutiles de endometriosis como “hongos en el campo” (Brosens y cols). <sup>[53]</sup> y en tercer lugar, la laparoscopia transumbilical sigue siendo una técnica invasiva que genera reticencia sobre todo en las adolescentes para una segunda revisión a menos que exista una principal indicación clínica.

En el 2010, Unger y Laufer, publicaron los casos de tres adolescentes, entre 13 y 16 años, que tenían dolor pélvico intenso y que en el momento de la laparoscopia fueron diagnosticadas con endometriosis estadio I. Aunque los focos endometriósicos fueron cauterizados, las adolescentes no cumplieron con la terapia de supresión menstrual; y tuvieron que someterse a una laparoscopia de revisión que demostró en los tres casos progresión de la enfermedad y la presencia de un aumento de implantes en el peritoneo; el único hallazgo adicional significativo fue la formación de un pequeño endometrioma <sup>[55]</sup>.

Parece que una vez que la adolescente alcanza la edad de 16 años, el riesgo de la endometriosis severa debe ser tomada en cuenta.

El estudio de Audebert y cols <sup>[23]</sup>, señala datos de progresión de enfermedad haciendo el seguimiento de 50 adolescentes, clasificó al 40 % de las pacientes con endometriosis en estadio avanzado. y al 10,9 % de las pacientes con EIP. Se hizo el diagnóstico inicial de seis casos de EIP, luego se encontró que nueve pacientes desarrollaron EIP en la laparoscopia repetida. Además, tres (50 %) de los seis pacientes originales desarrollaron posteriormente EIP recurrente, dando un total de 12 casos con endometriosis infiltrativa profunda durante el seguimiento. El mismo informe también mostró cinco casos nuevos y siete endometriomas recurrentes (35,84 %) durante el período de seguimiento. Además, Smorgick y cols <sup>[52]</sup> encontraron una prevalencia de etapa avanzada (moderada a severa) de endometriosis del 23 % en mujeres de 22 años en el momento de la cirugía.

De acuerdo a la evidencia actual, si bien es cierto no se puede afirmar de manera categórica la progresión de la enfermedad todo indica que la endometriosis es una enfermedad progresiva, ya que es difícil pensar que las lesiones severas aparezcan como tales de un momento otro y al mismo tiempo; el hecho mismo de encontrar diferentes tipos de lesión y de extensión variada está a favor de la progresión de la enfermedad, más aún si se hace un diagnóstico muy tardío de la enfermedad y con tratamientos médicos irregulares o que no se cumplen como usualmente ocurre.

Más difícil, es pensar en la posibilidad de que la endometriosis pueda tener resolución espontánea, ya que la enfermedad aparece porque hay factores de riesgo, hormonales, inmunes, ambientales y otros no conocidos que coinciden e inciden en la aparición de la misma, los cuales en su mayoría son permanentes y generan la aparición de las lesiones, las cuales incluso con el tratamiento médico desaparecen puesto que el tratamiento está dirigido al alivio del síntoma de dolor y no necesariamente a la erradicación de la enfermedad.

En adultos hay informes de resolución espontánea que han sido publicados, particularmente de lesiones superficiales. La regresión espontánea puede llegar al 42 %, como se demostró en ensayos controlados aleatorios prospectivos que incluyeron la repetición laparoscopias con un intervalo de al menos seis meses y el progreso es visto sólo en el 29 % de los pacientes <sup>[19]</sup>.

- **¿El retraso en el diagnóstico de endometriosis, es responsable del hallazgo de enfermedad grave en la edad adulta?**

En concordancia con lo mencionado en la sección anterior, si la endometriosis no es diagnosticada tempranamente y si no hay respuesta a la terapia médica, la enfermedad tendrá un desarrollo progresivo.

El aspecto que más influencia tendría en la progresión de la enfermedad es la demora en hacer el diagnóstico.

El retraso en el diagnóstico, el uso de analgésicos para el alivio del dolor, así como la indicación de anticonceptivos de manera cíclica y no continua, la cual con frecuencia las adolescentes no cumplen o la suspenden, aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad. Esto hará que la enfermedad progrese hacia formas más severas en sus diferentes formas de presentación, lo que se va a hacer evidente cuando luego de muchos años, la paciente ya adulta se hace una laparoscopia y se encuentra una enfermedad avanzada, lo cual hace más difícil restituir la anatomía y la funcionalidad aún con la cirugía.

Por lo tanto, la endometriosis sintomática debe detectarse en una etapa temprana de la enfermedad, más aún durante la adolescencia ya que un retraso más prolongado antes del diagnóstico quirúrgico se asocia con un hallazgo de etapas más avanzadas de endometriosis poniendo en riesgo el futuro reproductivo de la paciente.

## - TRATAMIENTO:

**¿Es mejor evitar la cirugía en adolescentes y dar de preferencia tratamiento médico empírico a la cirugía?**

Mucha de la información acerca del tratamiento médico de la endometriosis en las adolescentes se extrapola de los estudios realizados en la población adulta. La importancia de tratar la endometriosis en adolescentes es doble: control de los síntomas y prevención de la progresión de la enfermedad, lo que puede ayudar a disminuir las consecuencias a largo plazo como la infertilidad <sup>[56]</sup>.

Los tratamientos médicos tienen varios objetivos: en primer lugar, el tratamiento empírico de primera línea para la resolución de los síntomas, también el tratamiento de la enfermedad y el dolor posoperatorio en las pacientes que reciben tratamiento quirúrgico, o la supresión de la enfermedad para evitar la recidiva en estas mismas pacientes, que, en muchas adolescentes, puede hacer que la enfermedad pueda volverse crónica <sup>[57]</sup>.

La falta de respuesta al tratamiento médico empírico, es un factor importante para tener muy presente para pensar en endometriosis, de igual manera en la paciente adolescente que constantemente está ausente de la escuela o no puede participar en las actividades diarias debido a dolor pélvico <sup>[7]</sup>.

El llamado "tratamiento médico empírico" es una práctica frecuente en las adolescentes con dolor pélvico menstrual. Entendiéndose por tratamiento empírico el que se utiliza en aquellas pacientes con síntomas que se presume son causados por endometriosis, aún sin un diagnóstico definitivo de la enfermedad, e incluye usualmente el uso de AINES, AOC.

Es necesario precisar, que cuando se habla de tratamiento médico empírico no se está hablando del tratamiento de la endometriosis sino del tratamiento de una paciente con dismenorrea, ya que esto aplica a aquellas pacientes en quienes se sospecha de endometriosis, pero en quienes no se ha confirmado el diagnóstico.

Si bien es cierto, esta conducta evita hacer más estudios (incluida la laparoscopia) en muchas pacientes, su indicación es adecuada en el tratamiento inicial de la dismenorrea, puesto que si el diagnóstico de la endometriosis ya está hecho no se puede hablar de tratamiento empírico de acuerdo con su definición.

Muchas veces la pregunta planteada es si en la endometriosis en las adolescentes es preferible el tratamiento empírico o la cirugía, esta es una pregunta inadecuadamente planteada porque se trata de situaciones diferentes, el tratamiento empírico está indicado en las pacientes con dismenorrea, la cual puede ser primaria o secundaria; en cambio la laparoscopia tiene su indicación para confirmar y tratar la endometriosis cuando el tratamiento empírico ha fracasado <sup>[7]</sup>.

En los casos en que el dolor persista, esto significa que es refractario al tratamiento médico, entonces la laparoscopia para hacer el diagnóstico de endometriosis es mandatoria. En promedio, si luego de 3 a 6 meses de tratamiento el dolor se mantiene está indicado hacer laparoscopia, incluso esta podría ser adelantada si el dolor es incapacitante. <sup>[6,7,11,42]</sup>

#### - **¿Cuál es el mejor tratamiento en adolescentes con sospecha de endometriosis?**

Existe consenso en iniciar tratamiento médico empírico en las adolescentes que presentan dolor pélvico asociado a la menstruación, el cual tiene variadas formas de manifestarse. El manejo de primera línea es la terapia médica usando AINES y AOC debido a su eficacia, seguridad, perfil de costo y tolerancia general por parte de los pacientes <sup>[59]</sup>.

El manejo estándar del dolor pélvico en adultos generalmente comienza después de 6 meses de dolor continuo mientras toma AOC y/o AINES. Sin embargo, esperar 6 meses para una adecuada reevaluación y tratamiento en adolescentes puede conducir a que ellas falten a la escuela y a otras actividades escolares. Por lo cual, el tratamiento puede iniciarse en cualquier adolescente después de la menarquia, y se justifica una evaluación adicional si la dismenorrea continúa después de 2 o 3 ciclos de uso del AOC <sup>[60]</sup>.

Este enfoque puede mejorar los síntomas y evitar exámenes adicionales innecesarios incluida la laparoscopia, cuando hay respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay que tener presente que también es posible que la endometriosis progrese mientras los síntomas quedan enmascarados <sup>[60]</sup>.

La terapia hormonal tiene como objetivo suprimir la producción de estradiol ovárico, ya que se considera que es uno de los principales mecanismos por los que se produce el crecimiento y la proliferación de los implantes endometriósicos y así, provocar el alivio de los síntomas, suprimir la progresión de la enfermedad y proteger la fertilidad futura. La endometriosis es considerada una enfermedad inflamatoria estrógeno dependiente, donde el estrógeno producido por los ovarios, así como estrógeno producido localmente por los implantes endometriósicos debido a la actividad de la aromatasas, promueve una mayor producción de prostaglandinas, lo cual provoca dolor.

Los AOC se consideran la primera línea del tratamiento médico empírico para el dolor asociado a endometriosis, producen disminución del crecimiento y proliferación endometriósica, induciendo atrofia y/o decidualización de los focos endometriósicos <sup>(61)</sup>. Además, suprime la ovulación y la menstruación, lo que mejora el dolor. Los AOC se pueden utilizar de forma continua o cíclica, 2 revisiones sistemáticas informaron que los AOC usados de manera continua fueron más eficaces para reducir el dolor que los cíclicos <sup>(62,63)</sup>.

Como parte del tratamiento empírico, con frecuencia se usan agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) junto con AOC. Estos deben usarse antes del inicio y durante la menstruación. A pesar de su uso frecuente en el tratamiento inicial del dolor relacionado con la endometriosis, hay poca evidencia a favor de los AINES para el tratamiento de la endometriosis. Una revisión de Cochrane – 2009 encontró evidencia insuficiente para recomendarlo para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis <sup>(64)</sup>. Sin embargo, es eficaz para la dismenorrea primaria y puede ser útil cuando el diagnóstico de dismenorrea secundaria a endometriosis aún está en duda.

Cuando la terapia médica empírica no ha logrado aliviar los síntomas en la adolescente, se debe pensar en endometriosis, ya que múltiples estudios han mostrado una tasa del 35 al 73 % de endometriosis en adolescentes con dolor pélvico que no responden a la terapia médica <sup>(6,7,11,42)</sup>. En esta situación está indicado hacer laparoscopia para confirmar el diagnóstico y hacer el tratamiento quirúrgico respectivo de acuerdo con los hallazgos.

A diferencia del tratamiento médico empírico indicado en las pacientes con dolor pélvico menstrual, luego de que el diagnóstico de endometriosis ha sido hecho, se puede hablar de tratamiento médico de la endometriosis en el cual se usan diferentes tipos de medicamentos con el objetivo de evitar la recidiva. Si bien es cierto que a menudo hay una mejora en el dolor relacionado con la endometriosis después de la cirugía, también es sabido que la endometriosis y el dolor pueden reaparecer después de la cirugía, aunque la tasa de recidiva es variable entre las

pacientes y actualmente no se puede predecir cuándo o si esto sucederá, de ahí la necesidad de dar tratamiento médico posterior a la cirugía.

Al igual que en las mujeres adultas, en las adolescentes la endometriosis es considerada una enfermedad crónica, progresiva si no es tratada<sup>[55]</sup>. En el tratamiento médico de la endometriosis posterior a la cirugía en las adolescentes no existen mayores estudios y la mayoría de los datos son extrapolados de los estudios hechos en las pacientes adultas. Hay diversas terapias que son utilizadas, siendo los AOC continuos los de primera línea de tratamiento, así como progestinas solas, o DIU-Levonorgestrel, todos estos métodos han demostrado efectividad<sup>[64]</sup>.

También están indicadas agonistas de GnRH, inhibidores de aromatasas, antagonistas de GnRH, moduladores selectivos de receptores de progesterona y otros en fase de investigación.

Después de los AOC, las progestinas y los agonistas de GnRH son los que con más frecuencia son usados aunque en el caso de las adolescentes hay que tener en consideración el impacto que puedan tener en la densidad ósea de las pacientes, sobre todo en adolescentes menores de 18 años que no hayan alcanzado el pico de masa ósea.

# Referencias

---

1. Stuparich, M.A.; Donnellan, N.M.; Sanfilippo, J.S. Endometriosis in the Adolescent Patient. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 102–109
2. Saridogan E. Adolescent endometriosis. *European J Obstet & Gynecol* (2016) doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05019
3. Eskenazi B, Warner ML: Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235
4. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:177–200.
5. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:534–536.
6. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980; 1:37
7. Laufer MR, Goitein L, Bush M, et al: Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10:199
8. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; May
9. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSLs* 2015;19(2):e2015
10. Mavrelos D, Saridogan E. Therapeutic approach to dysmenorrhoea. *Prescriber* 2013.
11. Reese KA, Reddy S, Rock JA: Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9:125
12. Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, et al: Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:248
13. Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, et al: Endometriosis in young women: the experience of GISE. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23:223
14. Moore JG, Schiffrin BS, Erez S: Ovarian tumors in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99:913
15. Ozyer S, Uzunlar E, Ozcan N, et al: Endometriomas in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:176
16. Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, et al: Clinical characteristics of adolescent endometrioma. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:117
17. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):39–43
18. Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(5):491–495
19. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(June (6)):534–6
20. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril* 2012;98(September (3)):702–12
21. Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand—a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(2):179–183

22. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137(3):327–331
23. Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent endometriosis: report of a series of 55 cases with a focus on clinical presentation and long-term issues. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(5):834–840
24. Templeman C. Adolescent endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(5):288–292
25. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24, (5 Suppl):S7–S12
26. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Rabischong B, Botchorishvili R, Mage G: Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1314–1316; discussion 1317
27. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, BenettiPinto CL: Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003; 18:756–759.
28. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N: Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:32–39.
29. Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, et al. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:258–265
30. Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, et al. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among Finnish adolescent girls (TEENMAPS study). *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:97–103
31. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, et al. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:324.e1–324.e11
32. Haas D, Chvatal R, Reichert B, et al. Endometriosis: ¿a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(September (3)):667–70.
33. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, et al. Endometriosis in adolescents and young girls: report of a series of 85 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017. [Epub ahead of print]
34. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, et al. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:324.e1–324.e11
35. Redwine DB, Yocom LB: Serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:648
36. Yang Y, Wang Y, Yang J, et al. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:295–299
37. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009591.
38. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(March (3)):400–12.
39. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. (ACOG) Committee Opinion N° 760. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e249-58
40. Gubbels A, Spivack L, Lindheim SR, and Bhagavath B. Adolescent Endometriosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2020 :Volume 75, Number 8
41. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1966. *Fertil Steril* 1997;67:817
42. Davis GD, Thillet E, Lindemann J: Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 1993;14:362
43. Demco L: Mapping the source and character of pain due to endometriosis by patient-assisted laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5:241

44. Albee RB Jr., Sinervo K, Fisher DT. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:32-37
45. Nisolle M, Berliere M, Paindaveine B, et al: Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990;53:984
46. Pittaway DE, Fayez JA: Use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790
47. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 114: Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2010, 116, 223-236.
48. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, et al: Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990;53:155
49. Mary Lou Ballweg, Founder. Big Picture of Endometriosis Helps Provide Guidance on Approach to Teens: Comparative Historical Data Show Endo Starting Younger, Is More Severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2003) 16:S21-S26
50. Herman-Giddens ME: Prevalence of secondary sexual characteristics in a population of North Carolina girls ages 3 to 10. *Adolescent & Pediatric Gynecology* 1991;4:21
51. Herman-Giddens ME: Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 1997 April;99(4):505
52. Smorgick N, As-Sanie S, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Advanced stage endometriosis in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(6):320-323
53. Brosens IA, Puttemans P, Deprest J, Rombauts L. The endometriosis cycle and its derailments. *Hum Reprod* 1994;9:770-771
54. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Rognoni MT, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med* 1989;34:827-830
55. Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:e21-e23.
56. Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:306-9
57. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(suppl 3):S3-S11.
58. Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(5):491-495
59. De Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, et al. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:138-50
60. Laufer MR. Helping "adult gynecologists" diagnose and treat adolescent endometriosis: Reflections on my 20 years of personal experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:S13-7
61. Olive DL, ed. Medical therapy of endometriosis. In: *Seminars in Reproductive Medicine*. New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc; 2003
62. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90:1583-1588
63. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292:37-43.
64. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless S. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:120-4

# Capítulo VI

# ENDOMETRIOSIS Y MENOPAUSIA

*Jorge Zapata García*

## 1. Introducción y definiciones

---

Debido a la naturaleza dependiente de los esteroides que presenta la endometriosis, algunas mujeres con antecedentes de esta experimentan una regresión de la enfermedad después de la menopausia. Aún así, varias mujeres presentan síntomas relacionados con la endometriosis después de la menopausia natural o quirúrgica (es decir, después de la ovariectomía bilateral).

Además, las mujeres que han padecido de endometriosis pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas y la reactivación de la enfermedad residual con el uso de terapias hormonales destinadas a aliviar las molestias posmenopáusicas.

En este grupo hay que tener en cuenta el rol de las adherencias residuales de la enfermedad, sus cirugías previas y recurrencia.

**Menopausia (menopausia natural).** El término menopausia natural se define como el cese permanente de la menstruación como resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Se reconoce que la menopausia natural ocurre después de 12 meses consecutivos de amenorrea, para la cual no existe otra causa patológica o fisiológica evidente. La menopausia ocurre con el período menstrual final, que se conoce con certeza solo en retrospectiva un año o más después del evento. No existe un marcador biológico adecuado para el evento.

Otros términos: Perimenopausia, Climaterio, Menopausia inducida, Menopausia prematura y otros

La endometriosis se considera típicamente como una enfermedad premenopáusica, que se resuelve después de la menopausia natural o iatrogénica debido a disminución de los niveles de estrógeno. No obstante, los informes de casos a lo largo de los años han destacado la incidencia de endometriosis posmenopáusica recurrente. Ahora está claro que tanto la recurrencia como la transformación maligna de focos endometriósicos pueden ocurrir en el período posmenopáusico.

Varias mujeres experimentan síntomas relacionados con la endometriosis después de la menopausia natural o quirúrgica (es decir, después de la ovariectomía bilateral).

Además, las mujeres con antecedentes de endometriosis pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas y la reactivación de la enfermedad residual con el uso de terapias hormonales destinadas a aliviar las molestias posmenopáusicas.

## 2. Prevalencia

---

La incidencia de endometriosis posmenopáusica reportada en la literatura es de aproximadamente 2-5 %.<sup>(1 - 4)</sup> Comúnmente representa un efecto secundario de la terapia hormonal para la menopausia, THM.

Existen datos muy escasos sobre la prevalencia de la endometriosis después de la menopausia. En cuatro revisiones narrativas, se estimó que la incidencia de endometriosis en mujeres posmenopáusicas oscilaba entre el 2 y el 5 %<sup>(1 - 4)</sup>. Refiriéndose principalmente a tres artículos muy antiguos<sup>(5 - 7)</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo más reciente también describió una prevalencia del 4 % de endometriosis posmenopáusica (8).

Sin embargo, también se ha informado endometriosis en mujeres posmenopáusicas que no usan terapia hormonal, lo que subraya la compleja patogénesis de esta enfermedad.

Se cree que la terapia hormonal para la menopausia (THM) estimula el crecimiento de la endometriosis, especialmente las terapias con estrógeno solo, aunque también se describe en mujeres que reciben THM combinada<sup>(9)</sup>.

## 3. Patofisiología

---

Actualmente no está claro si la reaparición de la sintomatología endometriósica es el resultado de la producción de estrógenos extraováricos (p. ej., piel, tejido adiposo, etc.)

o de la producción de estrógenos de una lesión específica debido a la sobreexpresión local de aromatasa y otros genes y proteínas esteroideogénicos <sup>(10)(11)</sup>.

Las mujeres posmenopáusicas suelen recibir tratamiento con terapia hormonal para la menopausia (THM) para tratar los síntomas del climaterio y prevenir pérdida de hueso; sin embargo, esta puede reactivar la endometriosis y estimular la transformación maligna en mujeres con antecedentes de endometriosis.

Dados los riesgos inciertos de iniciar la THM, es difícil determinar el mejor manejo de la menopausia para este grupo de mujeres <sup>(1)</sup>.

Además, las mujeres con antecedentes de endometriosis pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas y la reactivación de la enfermedad residual con el uso de terapias hormonales destinadas a aliviar las molestias posmenopáusicas.

Este capítulo explora la conexión entre la endometriosis y la menopausia, analizando si la endometriosis puede seguir activa después de la menopausia y si las mujeres con antecedentes de endometriosis tienen un mayor riesgo de experimentar problemas de salud importantes relacionados con la menopausia.

Aquí veremos el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos en mujeres con antecedentes de endometriosis y el tratamiento quirúrgico de la endometriosis en mujeres posmenopáusicas.

## 4. Sintomatología

---

### 4.1 Menopausia en mujeres con historia de Endometriosis

A la semiología propia de la endometriosis pre menopáusica, se agrega la del climaterio, menopausia y post menopausia. En esa población llamada de la mediana edad se pueden presentar casos asintomáticos en dichas situaciones.

Como se ha descrito en capítulos anteriores la semiología de la endometriosis; en el caso de la menopausia se enfatiza la detección del riesgo, entre otros, la severidad de los trastornos neurovegetativos, osteoporosis, cardiovascular y los de posible atrofia genito urinarios y cognitivos.

### 4.2 Aparición de endometriosis en la menopausia

Este capítulo evalúa si la terapia hormonal menopáusica (THM), en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de endometriosis es efectiva y segura.

La eficacia se evalúa por el impacto del tratamiento en los síntomas de la menopausia y la calidad de vida relacionada con la menopausia, mientras que la seguridad se evalúa por el riesgo de recurrencia de la enfermedad o síntomas asociados y la incidencia de cáncer. Se hace una distinción entre menopausia natural y quirúrgica.

### **THM y recurrencia de la endometriosis en mujeres después de la menopausia natural**

Aunque la búsqueda bibliográfica incluyó mujeres con endometriosis después de la menopausia quirúrgica y la menopausia natural, no se pudo recuperar ninguna evidencia sobre la última. Las recomendaciones sobre la menopausia quirúrgica podrían extrapolarse a mujeres con endometriosis y menopausia natural, teniendo en cuenta las diferencias entre ambos grupos de pacientes (p. ej., edad, aparición gradual vs. brusca de los síntomas de la menopausia).

El manejo de la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis se resumió en una revisión sistemática, que incluyó solo dos ensayos aleatorios y 4 estudios observacionales<sup>[9]</sup>, todos centrados en pacientes después de la menopausia inducida quirúrgicamente<sup>[12], [13]</sup>.

La revisión sistemática concluyó, de manera consistente con una revisión Cochrane más antigua<sup>[14]</sup>, que parecía haber una pequeña asociación entre el tratamiento con THM y la recurrencia de la endometriosis, aunque ninguno de los estudios encontró una diferencia estadísticamente significativa. entre los grupos de tratamiento y control.

Con respecto a los riesgos del tratamiento con THM en mujeres con antecedentes de endometriosis, encontraron algunos informes de casos de malignidad, principalmente en mujeres que recibieron THM solo con estrógeno. En esta revisión sistemática informaron un total de 25 pacientes con transformación maligna de lesiones endometriósicas a partir de informes de casos y series de casos, diecinueve de estas 25 mujeres recibieron estrógenos sin oposición.

Aunque los datos son muy escasos y se consideran de baja calidad, parece recomendable considerar el uso de regímenes combinados continuos de estrógeno-progestágeno o tibolona en mujeres que requieren THM en lugar de estrógeno sin oposición<sup>[9]</sup>.

### **Régimen de THM en mujeres con antecedentes de endometriosis**

La evidencia es limitada con respecto al régimen de THM en mujeres con endometriosis<sup>[15]</sup>. Teniendo en cuenta la capacidad de respuesta del tejido endometrial ectópico a los esteroides sexuales, parece aconsejable usar estrógeno-progestágeno continuo en aquellas pacientes que requieren THM, para limitar

cualquier proliferación anormal de endometriosis inducida por estrógenos en tejido con endometriosis persistente.

La tibolona podría ser una alternativa a la THM combinada, ya que esta molécula tiene un efecto típicamente estrogénico sobre los síntomas vasomotores y los huesos, pero un efecto similar al progestágeno sobre el endometrio.

Los fitoestrógenos son compuestos derivados de plantas no esteroideos, estructuralmente similares a los estrógenos endógenos, pero capaces de mostrar efectos tanto estrogénicos como antiestrogénicos. Entre estos, los suplementos de isoflavonas de soya se consideran comúnmente como una alternativa más segura a la THM, particularmente en mujeres con afecciones dependientes de estrógenos <sup>[16]</sup>.

La evidencia de los ensayos humanos publicados revela que el tratamiento con isoflavonas de soya no estimula la proliferación en el endometrio durante el tratamiento a corto plazo durante al menos 2 años (NAMS, 2011). Se desconoce la seguridad de este tratamiento para los síntomas del climaterio a largo plazo, para pacientes con antecedentes de endometriosis.

No se ha estudiado la eficacia de la THM para el alivio de los síntomas de la menopausia en mujeres con endometriosis, pero puede deducirse de estudios en la población general que concluyen que la THM es el tratamiento eficaz para aliviar los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital, con posibles efectos beneficiosos sobre otras quejas relacionadas y calidad de vida de estas pacientes. El impacto de la THM en la recurrencia de la endometriosis (2 ECA pequeños, 4 estudios observacionales y 33 informes de casos) se resumió recientemente en una revisión sistemática, que muestra un posible aumento del riesgo. Para la malignidad, se han informado muy pocos casos de THM combinados o tibolona.

## 5. Diagnóstico

---

Se ha mencionado la semiología de la endometriosis está determinada por múltiples estadios clínico – imagenológico – quirúrgico. Cuando aparece el climaterio y la menopausia en pacientes con endometriosis se requiere desde un manejo conservador (expectante), farmacológico y/o quirúrgico, encaminado a manejar la severidad de la sintomatología y sus riesgos.

## 6. Tratamiento

---

Encaminado fundamentalmente al manejo del dolor y calidad de vida.

## 6.1 TRATAMIENTO MÉDICO

Se evalúa si la terapia hormonal menopáusica (THM), en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de endometriosis es efectivo y seguro.

La **eficacia** se evalúa por el impacto del tratamiento en los síntomas de la menopausia y la calidad de vida relacionada con la menopausia, mientras que la **seguridad** se evalúa por el riesgo de recurrencia de la enfermedad o síntomas asociados y la incidencia de cáncer. Se hace una distinción entre menopausia natural y quirúrgica.

**THM y recurrencia de la endometriosis en mujeres después de la menopausia natural.** Aunque la búsqueda bibliográfica incluyó mujeres con endometriosis después de la menopausia quirúrgica y la menopausia natural, no se pudo recuperar ninguna evidencia sobre la última. Las recomendaciones sobre la menopausia quirúrgica podrían extrapolarse a mujeres con endometriosis y menopausia natural, teniendo en cuenta las diferencias entre ambos grupos de pacientes (p. ej., edad, aparición gradual vs. brusca de los síntomas de la menopausia).

El manejo de la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis se resumió en una revisión sistemática, que incluyó solo dos ensayos aleatorios y 4 estudios observacionales <sup>(9)</sup>, todos centrados en pacientes después de la menopausia inducida quirúrgicamente <sup>(10), (11)</sup>.

La revisión sistemática concluyó, de manera consistente con una revisión Cochrane más antigua <sup>(14)</sup>, que parecía haber una pequeña asociación entre el tratamiento con THM y la recurrencia de la endometriosis, aunque ninguno de los estudios encontró una diferencia estadísticamente significativa. entre los grupos de tratamiento y control.

Aunque los datos son muy escasos y se consideran de baja calidad, parece recomendable considerar el uso de regímenes combinados continuos de estrógeno-progestágeno o tibolona en mujeres que requieren THM en lugar de estrógeno sin oposición <sup>(9)</sup>.

La tibolona podría ser una alternativa a la THM combinada, ya que esta molécula tiene un efecto típicamente estrogénico sobre los síntomas vasomotores y los huesos, pero un efecto similar al progestágeno sobre el endometrio.

Los fitoestrógenos son compuestos derivados de plantas no esteroideos, estructuralmente similares a los estrógenos endógenos, pero capaces de mostrar efectos tanto estrogénicos como antiestrogénicos. Entre estos, los suplementos de isoflavonas de soya se consideran comúnmente como una alternativa más segura a la THM, particularmente en mujeres con afecciones dependientes de estrógenos <sup>(17)</sup>.

La evidencia de los ensayos humanos publicados revela que el tratamiento con isoflavonas de soya no estimula la proliferación en el endometrio durante el tratamiento

a corto plazo durante al menos 2 años (NAMS, 2011) <sup>(18)</sup>. Se desconoce la seguridad de este tx. de endometriosis en usuarias a largo plazo.

No se ha estudiado la eficacia de la THM para el alivio de los síntomas de la menopausia en mujeres con endometriosis, pero puede deducirse de estudios en la población general que concluyen que la THM es el tratamiento eficaz para aliviar los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital, con posibles efectos beneficiosos sobre otras menopausias. quejas relacionadas y calidad de vida. El impacto de la THM en la recurrencia de la endometriosis (2 ECA pequeños, 4 estudios observacionales y 33 informes de casos) se resumió recientemente en una revisión sistemática, que muestra un posible aumento del riesgo. Para la malignidad, se han informado muy pocos casos de THM o tibolona combinados

## **¿LA ENDOMETRIOSIS SIGUE ACTIVA DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA?**

### **Tratamiento de la endometriosis en la menopausia.**

Con respecto al tratamiento de los síntomas en mujeres posmenopáusicas, se debe tener en cuenta el posible aumento del riesgo de malignidad subyacente en esta población y la incertidumbre del diagnóstico, ya que los síntomas de dolor pueden presentarse de manera diferente en este grupo de mujeres en comparación con las mujeres premenopáusicas.

En los casos en que la cirugía no sea factible, o los síntomas persistan o recurran después de la cirugía, puede estar indicado el tratamiento médico de los síntomas asociados con la endometriosis.

Sin embargo, al igual que con la cirugía, hay muy pocos datos sobre el tratamiento médico de la endometriosis en mujeres posmenopáusicas.

Se considera que el estrógeno es uno de los impulsores predominantes del crecimiento endometriósico. Como tal, en mujeres posmenopáusicas que reciben THM, uno de los primeros pasos terapéuticos debe ser suspender la THM mientras se considera la probable recurrencia de los síntomas vasomotores de la menopausia

En teoría, los inhibidores de la aromatasa (IA) pueden bloquear la producción de estrógenos extraováricos, que es la principal fuente de estrógenos para las mujeres posmenopáusicas. Además, la aromatasa P450, la enzima central que convierte los andrógenos en estrona y estradiol parece estar sobre expresada en tejido endometriósico, aunque no hay datos disponibles en tejido de mujeres posmenopáusicas <sup>(19)</sup>.

Se ha demostrado que los IA son efectivos para reducir la endometriosis. -dolor asociado en mujeres premenopáusicas con endometriosis severa <sup>(1)</sup>.

Específicamente en mujeres posmenopáusicas, solo se dispone de reportes de casos en tratamiento con AI.

La eficacia se evalúa por el impacto del tratamiento en los síntomas de la menopausia y la calidad de vida relacionada con la menopausia, mientras que la seguridad se evalúa por el riesgo de recurrencia de la enfermedad o síntomas asociados y la incidencia de cáncer. Se hace una distinción entre menopausia natural y quirúrgica.

THM para los síntomas de la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis

No hubo estudios disponibles que evaluaran específicamente la eficacia de la THM para reducir los síntomas de la menopausia o mejorar la calidad de vida relacionada con la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis.

Deducido de las recomendaciones para las mujeres posmenopáusicas en general, resumidas por la IMS, la NAMS y la EMAS, la THM se considera la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y atrofia urogenital, con posibles efectos beneficiosos sobre otras quejas relacionadas con la menopausia y la calidad de vida <sup>[20]</sup>.

### **Régimen de THM en mujeres con antecedentes de endometriosis**

La evidencia es limitada con respecto al régimen de THM en mujeres con endometriosis <sup>[15]</sup>. Teniendo en cuenta la capacidad de respuesta del tejido endometrial ectópico a los esteroides sexuales, parece aconsejable usar estrógeno-progestágeno continuo en aquellas pacientes que requieren THM, para limitar cualquier proliferación anormal de endometriosis inducida por estrógenos en tejido con endometriosis persistente.

La tibolona podría ser una alternativa a la THM combinada, ya que esta molécula tiene un efecto típicamente estrogénico sobre los síntomas vasomotores y los huesos, pero un efecto similar al progestágeno sobre el endometrio.

### **¿ESTÁN LAS MUJERES CON ENDOMETRIOSIS EN MAYOR RIESGO DE EXPERIMENTAR PROBLEMAS DE SALUD PRINCIPALES RELACIONADOS CON LA MENOPAUSIA?**

Una revisión reciente basada en una búsqueda extensa de artículos sobre las asociaciones entre la endometriosis y otras enfermedades crónicas concluyó que las pacientes con endometriosis tienen un mayor riesgo de desarrollar asma, algunas enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares <sup>[21]</sup>.

Para este capítulo, nos enfocamos en los principales problemas de salud relacionados con la menopausia, por lo tanto, en el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los médicos deben ser conscientes de que las mujeres con endometriosis que se han sometido a una salpingooforectomía bilateral temprana como parte de su tratamiento tienen un mayor riesgo de disminución de la densidad ósea, demencia y enfermedad cardiovascular. También es importante señalar que las mujeres con endometriosis tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de si han tenido una menopausia quirúrgica temprana.

En teoría, los inhibidores de la aromatasa (IA) pueden bloquear la producción de estrógenos extraováricos, que es la principal fuente de estrógenos para las mujeres posmenopáusicas. Además, la aromatasa P450, la enzima central que convierte los andrógenos en estrona y estradiol parece estar sobreexpresada en tejido endometriósico, aunque no hay datos disponibles en tejido de mujeres posmenopáusicas <sup>(19)</sup>.

Se ha demostrado que los inhibidores de aromatasa IA son efectivos para reducir la endometriosis. - dolor asociado en mujeres premenopáusicas con endometriosis severa <sup>(1)</sup>.

Específicamente en mujeres posmenopáusicas, solo se dispone de reportes de casos en tratamiento con AI.

Con base en los aspectos biológicos, los inhibidores de la aromatasa son probablemente el tratamiento médico más apropiado para los síntomas de dolor relacionados con la endometriosis en mujeres posmenopáusicas y podrían considerarse una opción de tratamiento, por ejemplo, cuando la cirugía no es factible, está contraindicada o cuando la cirugía fue insuficiente para resolver síntomas (recomendación débil).

La eficacia se evalúa por el impacto del tratamiento en los síntomas de la menopausia y la calidad de vida relacionada con la menopausia, mientras que la seguridad se evalúa por el riesgo de recurrencia de la enfermedad o síntomas asociados y la incidencia de cáncer. Se hace una distinción entre menopausia natural y quirúrgica.

Deducido de las recomendaciones para las mujeres posmenopáusicas en general, resumidas por la IMS, la NAMS y la EMAS, la MHT se considera la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y atrofia urogenital, con posibles efectos beneficiosos sobre otras quejas relacionadas con la menopausia y la calidad de vida (Baber, et al., 2016, The ESHRE Guideline Group on POI, et al., 2016) <sup>(20)</sup>.

La menopausia temprana inducida quirúrgicamente resultante aumenta el riesgo de disminución de la densidad ósea u osteoporosis <sup>(22)</sup> y demencia <sup>(23)</sup>, pero también podría tener un efecto sobre otros problemas de salud importantes relacionados con la menopausia.

Una revisión reciente basada en una búsqueda extensa de artículos sobre las asociaciones entre la endometriosis y otras enfermedades crónicas concluyó que las

pacientes con endometriosis tienen un mayor riesgo de desarrollar asma, algunas enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares <sup>[21]</sup>.

Se han publicado dos grandes estudios prospectivos de cohortes sobre este tema. Mu et al. describió un subgrupo del estudio de salud de enfermeras II con endometriosis confirmada por laparoscopia, que incluyó prospectivamente alrededor de 5000 mujeres y las comparó con 100 000 mujeres sin endometriosis <sup>[24]</sup>. Encontraron un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (RR 1,52), angina (RR 1,91), cirugía coronaria (RR 1,35) o cualquiera de estos puntos finales de enfermedad coronaria combinados (RR 1,62) en mujeres con antecedentes de endometriosis.

## 6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Artículos de revisión sobre este tema, se sugiere que el tratamiento de primera línea para la endometriosis en pacientes posmenopáusicas debe ser quirúrgico <sup>[2] [19] [3]</sup>. Además, hay muy pocas opciones disponibles para el tratamiento médico.

Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de malignidad subyacente y la incertidumbre del diagnóstico cuando las mujeres posmenopáusicas presentan dolor pélvico (crónico). Los enfoques de terapia hormonal son más limitados en comparación con las mujeres premenopáusicas debido a los bajos niveles sistémicos de estrógeno.

La opción de tratamiento de primera línea para la endometriosis sintomática posmenopáusica debe ser exploración quirúrgica, por la incertidumbre del diagnóstico y el riesgo de potencial transformación maligna.

El abordaje quirúrgico, más comúnmente conocido como laparoscopia, debe realizarse para proporcionar confirmación histológica de la condición y alivio de los síntomas dolorosos <sup>[17]</sup>.

Se identificaron cinco estudios de cohortes sobre cirugía en pacientes con endometriosis posmenopáusica: tres estudios describieron una cohorte de mujeres posmenopáusicas que presentaban dolor y posteriormente se sometieron a cirugía, mientras que dos estudios de cohortes retrospectivos informaron sobre mujeres en las que se identificó endometriosis según la histología.

**Eficacia de la cirugía en mujeres posmenopáusicas.** Una cohorte prospectiva de Redwine et al. incluyó a 75 mujeres con salpingo-ooforectomía bilateral previa (BSO) que recibieron escisión de endometriosis histológicamente confirmada como tratamiento para el dolor <sup>[25]</sup>.

A modo de conclusión. Los médicos deben ser conscientes de que las mujeres con endometriosis que se han sometido a una salpingooforectomía bilateral temprana como parte de su tratamiento tienen un mayor riesgo de disminución de la densidad

ósea, demencia y enfermedad cardiovascular. También es importante señalar que las mujeres con endometriosis tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de si han tenido una menopausia quirúrgica temprana.

## 7. Tamoxifeno

---

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) no esteroideo, que actúa como un “antiestrógeno”. Se une al receptor de estrógeno y se utiliza principalmente como terapia adyuvante en el cáncer de mama. Sin embargo, también puede actuar como un agonista proestrógeno en un ambiente bajo en estradiol. Las propiedades agonistas pueden afectar al endometrio, y lo hacen, en la mitad de los pacientes tratados. Descrito en pocos casos se ha descrito una actividad de la endometriosis posmenopáusica en mujeres que no tenían antecedentes de endometriosis en imágenes o cirugía antes de la menopausia <sup>(26) (27)</sup>.

El riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres que toman tamoxifeno es bajo (menos de 1 % por año).

## 8. Riesgo de Malignidad / Transformación

---

Se debe considerar la posibilidad de malignidad en mujeres posmenopáusicas con endometriosis independientemente de los síntomas.

Esto puede requerir una USTV o una RM, o estudios de imagen adicionales y/o la exploración quirúrgica del área.

La evidencia disponible y de calidad deficiente de los estudios de cohortes muestra que el tratamiento quirúrgico puede mejorar el dolor en mujeres posmenopáusicas con endometriosis. En mujeres posmenopáusicas con endometriosis, y específicamente endometrioma, parece haber una proporción significativa con malignidad concordante.

Considerar la laparoscopia para tratar el dolor y permitir la confirmación del diagnóstico de endometriosis.

No existen datos sobre las complicaciones de la cirugía en mujeres posmenopáusicas, pero la cirugía para la endometriosis se considera un procedimiento relativamente seguro. Los beneficios del tratamiento quirúrgico con respecto a los síntomas de dolor y para reducir el riesgo de malignidad futura parecen superar las posibles complicaciones de la cirugía.

Los beneficios del tratamiento quirúrgico con respecto a los síntomas de dolor y para reducir el riesgo de malignidad futura parecen superar las posibles complicaciones de la cirugía.

### **Síntomas de la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis**

#### **¿ESTÁN LAS MUJERES CON ENDOMETRIOSIS EN MAYOR RIESGO DE EXPERIMENTAR PROBLEMAS DE SALUD PRINCIPALES RELACIONADOS CON LA MENOPAUSIA?**

La ooforectomía es un tratamiento importante y ampliamente utilizado para la endometriosis. Por lo tanto, las mujeres con endometriosis tienen más probabilidades de someterse a una ovariectomía que las mujeres de la población general y también de someterse a esta cirugía a una edad mucho más temprana.

La menopausia temprana inducida quirúrgicamente resultante aumenta el riesgo de disminución de la densidad ósea u osteoporosis <sup>[22]</sup> y demencia <sup>[23]</sup>, pero también podría tener un efecto sobre otros problemas de salud importantes relacionados con la menopausia.

Una revisión reciente basada en una búsqueda extensa de artículos sobre las asociaciones entre la endometriosis y otras enfermedades crónicas concluyó que las pacientes con endometriosis tienen un mayor riesgo de desarrollar asma, algunas enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares <sup>[21]</sup>.

Para este capítulo, nos enfocamos en los principales problemas de salud relacionados con la menopausia, por lo tanto, en el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se han publicado dos grandes estudios prospectivos de cohortes sobre este tema. Mu et al. describió un subgrupo del estudio de salud de enfermeras II con endometriosis confirmada por laparoscopia, que incluyó prospectivamente alrededor de 5000 mujeres y las comparó con 100 000 mujeres sin endometriosis <sup>[24]</sup>. Encontraron un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (RR 1,52), angina (RR 1,91), cirugía coronaria (RR 1,35) o cualquiera de estos puntos finales de enfermedad coronaria combinados (RR 1,62) en mujeres con antecedentes de endometriosis.

### **THM Y RIESGO DE MALIGNIDAD**

Con respecto a los riesgos del tratamiento con THM en mujeres con antecedentes de endometriosis, encontraron algunos informes de casos de malignidad, principalmente en mujeres que recibieron THM solo con estrógeno. En esta revisión sistemática informaron un total de 25 pacientes con transformación maligna de lesiones endometriósicas a partir de informes de casos y series de casos. 19 de estas 25 mujeres recibieron estrógenos sin oposición.

Aunque los datos son muy escasos y se consideran de baja calidad, parece recomendable considerar el uso de regímenes combinados continuos de estrógeno-progestágeno o tibolona en mujeres que requieren THM en lugar de estrógeno sin oposición <sup>[9]</sup>.

No existen datos sobre las complicaciones de la cirugía en mujeres posmenopáusicas, pero la cirugía para la endometriosis se considera un procedimiento relativamente seguro. Los beneficios del tratamiento quirúrgico con respecto a los síntomas de dolor y para reducir el riesgo de malignidad futura parecen superar las posibles complicaciones de la cirugía.

## **RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN:**

Recomendación de investigación (R25) <sup>[28]</sup>

Se necesitan más pruebas sobre la eficacia y seguridad (salud ósea) de los inhibidores de la aromatasa u otros tratamientos médicos en mujeres posmenopáusicas con síntomas de dolor relacionados con la endometriosis.

## **EDITOR:**

Coordinar con Sociedad Peruana de Climaterio el estudio de la prevalencia de dolor pélvico crónico e infertilidad, posiblemente vinculados a endometriosis / adenomiosis en la mujer de edad mediana en nuestro país.

Analizar el acentuamiento o aparición de dolor pélvico en usuarias de tratamiento hormonal para síntomas del climaterio hasta la post menopausia.

# Referencias

---

1. Bendon CL, Becker CM. Potential mechanisms of postmenopausal endometriosis. *Maturitas* 2012;72: 214-219.
2. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86: 1158-1164.
3. Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, Devroey P, Tarlatzis B, Papanikolaou EG. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9: 90.
4. Streuli, I.; Gaitzsch, H.; Wenger, J.-M.; Petignat, P. Endometriosis after menopause: Physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric* 2017, 20, 138-143.
5. Henriksen E. Endometriosis. *Am J Surg* 1955; 90: 331-337.
6. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11: 195-200.
7. Ranney B. Endometriosis. 3. Complete operations. Reasons, sequelae, treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109: 1137-1144.
8. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Trivli A, Zervou MI, Kalogiannidis I, Tzardi M, Matalliotakis I, Arici A, Goulielmos GN. Keeping an Eye on Perimenopausal and Postmenopausal Endometriosis. *Diseases* 2019;7.
9. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23: 481-500.
10. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12: 49-56
11. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 174-179.
12. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999;32: 189-193.
13. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77: 303-308
14. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: Cd005997.
15. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19: 109-150.
17. Chen L-R, Ko N-Y, Chen K-H. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* 2019;11: 2649.
18. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18: 732-753.
19. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98: 1370-1379.
20. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction* 2016;31: 926-937.
21. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 486-503.

22. Farmer JE, Prentice A, Breeze A, Ahmad G, Duffy JMN, Watson A, Pick A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
23. Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou ET. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2019;106: 9-19.
24. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9: 257-264.
25. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994;83: 405-413.
26. Dong-Su, J.; Tae-Hee, K. Endometriosis in a Postmenopausal Woman on Hormonal Replacement Therapy. *J. Menopausal Med.* 2013, 19, 151–153.
27. Benjamin, M. Snyder Postmenopausal Deep Infiltrating Endometriosis of the Colon: Rare Location and Novel Medical Therapy. *Hindawi Case Rep. Gastrointest. Med.* 2018, 2018, 5.
28. Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K et al.; ESHRE Endometriosis 2022. Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022: hoac009

# Capítulo VII

# ENDOMETRIOSIS EXTRAPÉLVICA

*Dr. Henry Tito Añamuro*

## Introducción

---

La endometriosis extrapélvica es una condición que ocurre en el 8,9 % de los casos de endometriosis y que se manifiesta por diversos síntomas, principalmente dolor y disfunción fisiológica, según la ubicación, el tamaño de las lesiones y los órganos afectados <sup>[3]</sup>. Se ha descrito series de casos de endometriosis profunda en otros sitios, como la pared abdominal, las vísceras abdominales superiores, el diafragma, la pleura y pulmón <sup>[2]</sup>.

- Se ha informado endometriosis extrapélvica en sitios aún más distantes, como el sistema nervioso central (cerebro) y el sistema nervioso periférico, quizás por diseminación linfática o hematograma <sup>[18]</sup>. Inclusive se ha reportado un caso de afectación mandibular en el Perú <sup>[6]</sup>.
- La endometriosis extrapélvica, también conocida como endometriosis de localización atípica <sup>[8]</sup>, que tradicionalmente se consideraba rara, se ha informado en un número considerable de casos. Se recomienda una mayor conciencia y sospecha clínica de la enfermedad y un enfoque multidisciplinario para lograr un diagnóstico oportuno y optimizar los resultados del paciente <sup>[2]</sup>.

# 1. DIAGNÓSTICO:

## a. Endometriosis de la pared abdominal, umbilical, perineal e inguinal

La endometriosis de la pared abdominal se asocia con frecuencia a un procedimiento ginecológico previo como la cesárea, la laparoscopia o la histerectomía abdominal <sup>(2,8,7)</sup>.

La endometriosis en la cicatriz de una cesárea es rara, aunque puede ocurrir con más frecuencia de lo que se cree. Es la lesión endometriósica de la pared abdominal más común y se localiza cerca o en el sitio de la evaluación quirúrgica. Se estima que ocurre en 0,03 % a 1,5 % de las mujeres después de un parto por cesárea <sup>(1,8)</sup>.

La endometriosis umbilical es rara, se ha estimado que ocurre en 0.5 % a 1.0 % de todos los casos de endometriosis, se ha descrito dos formas: una primaria llamada nódulo de Villar de aparición espontánea y secundaria cuando tiene antecedente operatorio <sup>(8)</sup>.

La endometriosis por episiotomía es poco común y se ha estimado que ocurre en el 0,01 %-0,06 % de las mujeres. <sup>(8)</sup>.

Para el diagnóstico de la endometriosis de pared, se puede utilizar exámenes por imágenes, como ser el ultrasonido transabdominal (TAS), la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), ya sea en pacientes sintomáticas o asintomáticas <sup>(17, 8, 18,39)</sup>.

La apariencia de la endometriosis de pared en las imágenes adquiridas por ecografía, la tomografía o resonancia magnética dependerá de la fase del ciclo menstrual de la paciente, de la cronicidad del proceso, el componente del tejido endometriósico estromal y/o glandular, sangrado y de la reacción inflamatoria <sup>(8, 14, 39)</sup>.

La ecografía de pared abdominal suele ser el primer examen realizado para evaluar la pared abdominal o inguinal, describe la extensión y naturaleza de tales lesiones <sup>(14)</sup>.

En mujeres con una anomalía palpable de la pared pélvica o abdominal, los hallazgos de la TC pueden ayudar a diagnosticar, excluir o sugerir la presencia de una masa y definir su extensión y naturaleza. La TC se puede realizar con o sin material de contraste intravenoso, aunque el uso de material de contraste mejora su sensibilidad y especificidad <sup>(8,14,39)</sup>. La sensibilidad combinada más alta informada de la tomografía computarizada para el diagnóstico de la endometriosis de la pared abdominal es (0,69; IC 95 %: 0,48 - 0,86) y la especificidad (0,97; IC 95 %: 0,91 - 1,00) <sup>(39)</sup>.

En pacientes más jóvenes, se prefiere la RM debido a su mejor caracterización de los tejidos y la falta de radiación ionizante. La TC y la RM se pueden utilizar para diagnosticar o excluir diagnósticos alternativos en la pared pélvica y abdominal anterior, incluidos hernias, abscesos, hematomas por otras causas y otros tumores de tejidos blandos <sup>(8, 14, 39)</sup>.

Recientemente, para el diagnóstico de endometriosis umbilical se informó una sensibilidad del 87,1 % para el examen físico, del 76,5 % para la ecografía transabdominal, del 75,6 % para la TC y del 81,8 % para la resonancia magnética <sup>[18]</sup>.

## **b. Endometriosis Torácica**

El diagnóstico del síndrome de endometriosis torácica (TES) generalmente se basa en criterios clínicos. Los síntomas tienen un patrón catamenial (cíclico), que ocurre entre 24 horas antes y es 72 horas después del inicio de la menstruación, y típicamente recurrente <sup>[2, 21, 32]</sup>.

El síndrome de endometriosis torácica incluye cinco entidades clínicas bien reconocidas agrupadas en dos formas, a saber, la pleural con neumotórax catamenial, neumotórax no relacionado con endometriosis catamenial, hemotórax catamenial y la forma pulmonar con hemoptisis catamenial y nódulos pulmonares <sup>[22, 32, 37]</sup>.

El neumotórax catamenial se define por al menos dos episodios de neumotórax que ocurren durante este intervalo de tiempo. En una revisión de Gil y colaboradores, se resumieron los datos de 490 casos de neumotórax catamenial. El neumotórax se presentó principalmente en el pulmón derecho (456 de 490 casos, 93 %) <sup>[15]</sup>.

El predominio del lado derecho de los síntomas representa una pista de diagnóstico <sup>[21,32]</sup>.

Se observó endometriosis diafragmática y/o nódulos (visualizados por laparoscopia) en 265 de 297 casos (89 %) <sup>[15]</sup>.

El hemitórax derecho está involucrado en más del 90 % de todas las formas <sup>[21, 32]</sup>.

En una revisión sistemática reciente, solo un estudio con 33 pacientes con endometriosis diafragmática evaluó la precisión de la resonancia magnética para el diagnóstico de esta afección. Este estudio informó una sensibilidad del 83 % para la resonancia magnética cuando se utilizan secuencias ponderadas en T1 con supresión de grasa para el diagnóstico de endometriosis diafragmática <sup>[2]</sup>.

La aplicación de un protocolo adecuado de Resonancia Magnética, ante la sospecha clínica de endometriosis torácica, debe incluir el uso de secuencias de T1 Ultrafast gradiente eco, inclusive sin el uso de contraste, que a través de cortes finos puede detectar lesiones pequeñas, que muestran contenido hemorrágico.

## **RECOMENDACIONES:**

Los médicos deben ser conscientes de los síntomas de la endometriosis extrapélvica, como dolor de hombro cíclico, neumotórax espontáneo cíclico, tos cíclica o nódulos que aumentan de tamaño durante la menstruación.

Se debe fomentar la discusión del diagnóstico y manejo de la endometriosis extrapélvica en un equipo multidisciplinario, en un centro con experiencia suficiente. (ESHRE 2022).

## **Justificación**

Hay pruebas limitadas sobre la endometriosis extrapélvica. El dolor cíclico es el síntoma de presentación más común y el diagnóstico generalmente se realiza mediante confirmación histológica.

También se pueden usar investigaciones adicionales de imágenes y endoscópicas específicas para la ubicación.

La RM proporciona una mejor resolución de contraste que la TC y es superior a esta para representar la delimitación entre los músculos y los tejidos subcutáneos abdominales y la infiltración de las estructuras de la pared abdominal. El diagnóstico del síndrome de endometriosis torácica es un desafío, ya que los síntomas de estas mujeres pueden no atribuirse inmediatamente a la endometriosis, la técnica de resonancia magnética proporciona una buena precisión diagnóstica. **(ESHRE GL 2022).**

La endometriosis puede desarrollarse después de una cesárea cuando se desarrolla dentro de la cicatriz de la cirugía, lo que se conoce como endometriosis incisional. Es rara, se ha reportado una incidencia de solo 0.03-0.45 %.

Atención de síntomas sugestivos durante la anamnesis y presencia de nódulos abdominales próximos a la cicatriz de cesárea debe levantar sospechas de endometriosis cicatricial. Además, la ecografía abdominal (USG), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) y aspiración con aguja fina (FNA) La biopsia puede ser útil para diferenciar de otras afecciones, como hernias incisionales, granulomas de sutura o tumores malignos. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento final sigue siendo la escisión completa del tumor.

Por lo tanto, estudios adicionales sobre fisiopatología ayudarían con nuevos métodos preventivos y opciones terapéuticas menos invasivas. Patricia Ananias, Cureus. 2021 Aug; 13(8): e17410

## **2. TRATAMIENTO**

### **a. Endometriosis extrapélvica de la pared abdominal, el ombligo y la región inguinal**

El tratamiento de la endometriosis extrapélvica de la pared abdominal, el ombligo o la región inguinal dependerá de la localización de las lesiones. Si es posible la escisión

completa, este es el tratamiento de elección; cuando esto no es posible, un tratamiento médico a largo plazo será necesario <sup>(23, 35)</sup>.

Los principios del tratamiento médico para la endometriosis pélvica se aplicarán de manera similar a la endometriosis extrapélvica <sup>(18)</sup>. La endometriosis perineal y de la pared abdominal generalmente se trata mediante la escisión completa del nódulo <sup>(26, 28, 31, 34)</sup>.

La recurrencia después de la resección fue del 4,3 % en una revisión mencionada anteriormente de 445 casos de endometriosis de la pared abdominal <sup>(19)</sup>.

## **b. Endometriosis torácica y diafragmática**

El tratamiento hormonal (OC o agonistas de GnRH) han demostrado ser eficaz en una proporción significativa de pacientes, aunque con altas tasas de recurrencia.

En casos de neumotórax o hemotórax recurrente, la pleurodesis química, la abrasión pleural o la pleurectomía pueden ser útiles <sup>(15, 22)</sup>.

La hemoptisis persistente debida a lesiones del parénquima puede tratarse mediante lobectomía o segmentectomía <sup>(15, 30)</sup>.

Si se encuentra endometriosis diafragmática como causa del neumotórax catamenial, se debe considerar la investigación y el tratamiento de la endometriosis pélvica. <sup>(4, 15, 37)</sup>.

## **Justificación**

Debido a la falta de pruebas inequívocas con respecto al tratamiento de la endometriosis extrapélvica, los médicos pueden considerar la extirpación quirúrgica de la endometriosis extrapélvica sintomática, cuando sea posible, para aliviar los síntomas. Tanto para la endometriosis abdominal como para la torácica, se consideró como una recomendación débil.

Para la endometriosis extrapélvica abdominal, la extirpación quirúrgica es el tratamiento preferido, cuando sea posible, para aliviar los síntomas. El tratamiento hormonal también puede ser una opción cuando la cirugía no es posible o aceptable.

Para la endometriosis torácica, se puede ofrecer un tratamiento hormonal. Si la cirugía está indicada, debe realizarse de manera multidisciplinaria con la participación de un cirujano torácico y/u otros especialistas relevantes (ESHRE 2022).

# Referencias

---

1. Akdemir A , Akman L , Yavuzsen HT , Zekioglu O. Características clínicas de pacientes con endometriosis en la cicatriz de cesárea. **Kaohsiung J Med Sci** 2014 ;30(10):541-543.
2. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 373-389.
3. Ata B, Ates U, Usta T, Attar E . Endometriosis cervical, un caso que se presenta con manchado intratable. **MedGenMed** 2005; 7(2):64.
4. Ceccaroni M, Roviglione G, Giampaolino P, Clarizia R, Bruni F, Ruffo G, Patrelli TS, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. *Surg Endosc* 2013;27: 625-632.
5. Ciriaco P, Muriana P, Lembo R, Carretta A, Negri G. Treatment of Thoracic Endometriosis Syndrome: A Meta-analysis and Review. *Ann Thorac Surg* 2020.
6. Contreras K & Villafuerte M , Endometriosis de región mandibular: Reporte de caso. *Rev. Fac. Med. Hum.* vol.21 no.4 Lima oct./dic. 2021.
7. Csorba C, Pásztor N, Szalma E, Kovács G, Palkó A, Fejes Z. Hasfali endometriosis: differenciáldiagnosztikai nehézségek a radiológus szemszögéből [Differential diagnostic challenges of abdominal wall endometriosis from the radiologist's point of view]. *Orv Hetil.* 2019 Sep;160(35):1395-1402. Hungarian.
8. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics.* 2018 Jan-Feb;38(1):309-328.
9. Charpentier E, Petit E, Beranger S, Azarine A. Presumption of pericardial endometriosis using MRI: Case report and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Jan;48(1):71-73.
10. Dai Y, Luo HJ, Peng Y, Liu BG, Jin P. High intensity focused ultrasound for large abdominal wall endometriosis: a case report. *Int J Hyperthermia.* 2022;39(1):1276-1282.
11. Dalkalitsis A, Salta S, Tsakiridis I, Dagklis T, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Daniilidis A, Athanasiadis A, Navrozoglou I, Paschopoulos M, Vatopoulou A, Kosmas I. Inguinal endometriosis: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;61(1):24-33.
12. Elefante C, Brancati GE, Oragvelidze E, Lattanzi L, Maremmani I, Perugi G. Psychiatric Symptoms in Patients with Cerebral Endometriosis: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med.* 2022 Dec 4;11(23):7212.
13. ESHRE Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022.
14. Gidwaney R, Badler RL, Yam BL, Hines JJ, Alexeeva V, Donovan V, Katz DS. Endometriosis of abdominal and pelvic wall scars: multimodality imaging findings, pathologic correlation, and radiologic mimics. *Radiographics* 2012;32: 2031-2043.
15. Gil Y, Tulandi T. Diagnosis and Treatment of Catamenial Pneumothorax: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2019. Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M *et al.* A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 80-87.
16. Goel P , Devi L , Tandon R , Saha PK , Dalal A. Endometriosis cicatricial: una serie de seis pacientes. **Int J Surg** 2011 ;9(1):39-40.
17. Guerriero S, Conway F, Pascual MA, Graupera B, Ajossa S, Neri M, Musa E, Pedrassani M, Alcazar JL. Ultrasonography and Atypical Sites of Endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2020 May 27;10(6):345.
18. Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M *et al.* A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 80-87.
19. Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg* 2008;196: 207-212.

20. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*. 2015;92:64.
21. Johnson MM. Catamenial pneumothorax and other thoracic manifestations of endometriosis. *Clin Chest Med* 2004;25: 311- 319
22. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100: 164-170.
23. Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Nisolle M, Roman H, Saridogan E, Tanos V *et al*. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open* 2020;2020: hoaa002.
24. Kristjansdottir A, Myrdal G, Sigurdardottir M, Geirsson RT. [Catamenial pneumothorax due to pulmonary endometriosis]. *Laeknabladid*. 2021 Jan;107(1):24-27. Icelandic.
25. Lameira P, Abecasis M, Palma S, Leitão J. Catamenial pneumothorax: a rare manifestation of endometriosis. *Radiol Case Rep*. 2022 Jun 25;17(9):3119-3125.
26. Liang CC, Tsai CC, Chen TC, Soong YK. Management of perineal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53: 261-265.
27. Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, Tomao F, Peiretti M, Caserta D. Complete remission of cerebral endometriosis with dienogest: a case report. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Oct;34(10):837-839.
28. Marinis A, Vassiliou J, Kannas D, Theodosopoulos TK, Kondi-Pafiti A, Kairi E, Smyrniotis V. Endometriosis mimicking soft tissue tumors: diagnosis and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27: 168-170.
29. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Kalogiannidis I, Koumantakis G, Matalliotakis I, Arici A. Extra pelvic endometriosis: retrospective analysis on 200 cases in two different countries. *Eur J Obstet Gyne- 470*. *col Reprod Biol*. 2017;217:34-37.
30. Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. *Jsls* 2014;18.
31. Nissotakis C, Zouros E, Revelos K, Sakorafas GH. Abdominal wall endometrioma: a case report and review of the literature. *Aorn j* 2010;91: 730-742; quiz 743-735.
32. Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy JN, Revel MP. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol* 2014;69: 323-330.
33. Shanmuga Jayanthan S, Shashikala G, Arathi N. Perineal scar endometriosis. *Indian J Radiol Imaging*. 2019 Oct-Dec;29(4):457-461.
34. Song JY, Borncamp E, Mehaffey P, Rotman C. Large abdominal wall endometrioma following laparoscopic hysterectomy. *Jsls* 2011;15: 261-263.
35. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53: 449-466.
36. Viguera Smith A, Cabrera R, Kondo W, Ferreira H. Diaphragmatic endometriosis minimally invasive treatment: a feasible and effective approach. *J Obstet Gynaecol* 2020: 1-11.
37. Viguera Smith A, Cabrera R, Kondo W, Ferreira H. Diaphragmatic endometriosis minimally invasive treatment: a feasible and effective approach. *J Obstet Gynaecol* 2020: 1-11.
38. Viguera Smith A, Cabrera R, Trippia C, Tessman Zomer M, Kondo W, Ferreira H, Carttaxo Da Silva L, Sumak R. Indirect and atypical imaging signals of endometriosis: A wide range of manifestations. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021 Dec;13(4):339-356.
39. Yarmish G, Sala E, Goldman DA, Lakhman Y, Soslow RA, Hricak H, Gardner GJ, Vargas HA. Abdominal wall endometriosis: differentiation from other masses using CT features. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42: 1517-1523.
40. Zhu X, Chen L, Deng X, Xiao S, Ye M, Xue M. A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis. *Bjog* 2017;124 Suppl 3: 53-58.

# Capítulo VIII

## ENDOMETRIOSIS ASINTOMÁTICA (o SILENTE)

*Dr. Iván Quirós Bazán*

Se acepta como definición de endometriosis Asintomática o silente al hallazgo de endometriosis ovárica, peritoneal o profunda en ausencia de dolor pélvico y/o infertilidad.

Este hallazgo no sospechado se suele presentar durante diferentes procedimientos ginecológicos como: esterilización, electropunción ovárica (*ovarian drilling*) para síndrome de ovarios poliquísticos e histerectomías; también durante apendicectomías, laparoscopías exploratorias y reparación de defectos de pared. También se puede tener este hallazgo durante diferentes exámenes o pruebas de diagnóstico por imágenes (sonogramas y RMN), tanto como para exploración y evaluaciones ginecológicas como seguimientos de infertilidad o como estudios por otros motivos extra-ginecológicos.

No se ha logrado establecer la prevalencia de la endometriosis asintomática, sin embargo, se ha reportado este hallazgo en el 03-45 % de los procedimientos de bloqueo tubárico laparoscópico (Gylfason, et al., 2010, Rawson, 1991). También se reporta que alrededor del 20-25 % de pacientes con endometriosis pueden ser silentes o asintomáticas. En estudios prospectivos y de revisión se comprobó que es un hallazgo quirúrgico frecuente e intermitente tan frecuente que incluso hay quienes discrepan de llamar a la endometriosis de este tipo una enfermedad; incluso en el seguimiento de estas pacientes con endometriosis por periodos de 12 -13 años aún permanecieron asintomáticas. En estas pacientes el tipo de implantes fue puntiforme o quemadura de pólvora (*powder burn*). Y fue más frecuente en pacientes de tipo postmenopáusico programadas para histerectomía laparoscópica. No se conoce las causas o mecanismo

del silencio o falta de síntomas en estas pacientes, pero posiblemente está relacionada con los bajos niveles de estrógenos y ausencia de terapias hormonales.

Ante el hecho que es un hallazgo inesperado, no se puede establecer un protocolo de estudio o diagnóstico.

## **IMÁGENES DE HALLAZGOS QUIRÚRGICOS DE ENDOMETRIOSIS ASINTOMÁTICA:**

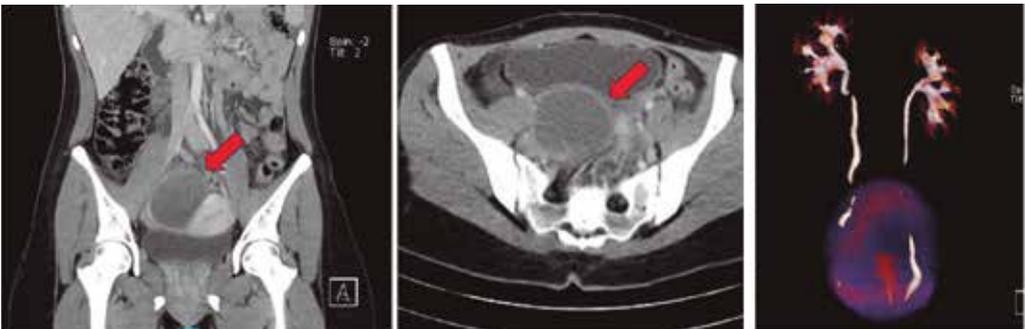
Infiltrado peritoneal

Infiltrado tipo *powder gun* o quemadura de pólvora en peritoneo.

## **IMÁGENES FRECUENTES EN ENDOMETRIOSIS ASINTOMÁTICA:**

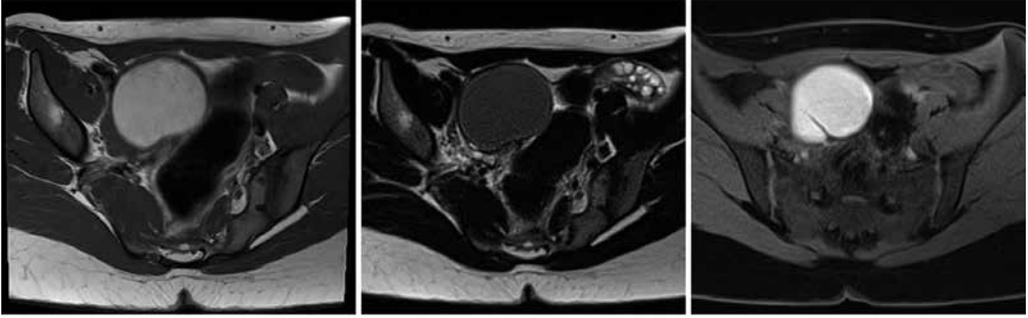
Las modalidades de diagnóstico que se suelen presentar con más frecuencia en casos de endometriosis asintomática son la sonografía transabdominal e intravaginal. Las imágenes más frecuentes corresponden a endometriomas generalmente unilobulados, pueden ser de distintos tamaños. Se hace el hallazgo en estudios para descarte de patología abdominal, de columna lumbo sacra y de regiones inguinales. Otra modalidad de la enfermedad que es hallazgo frecuente en pacientes asintomáticas en la adenomiosis.

**Figura 1.**



Caso de Endometriosis Silente o Asintomática. Mujer 27 años acude al médico por problemas urinarios. Se encuentra lesión quística densa dependiente del ovario derecho .

**Figura 2.**



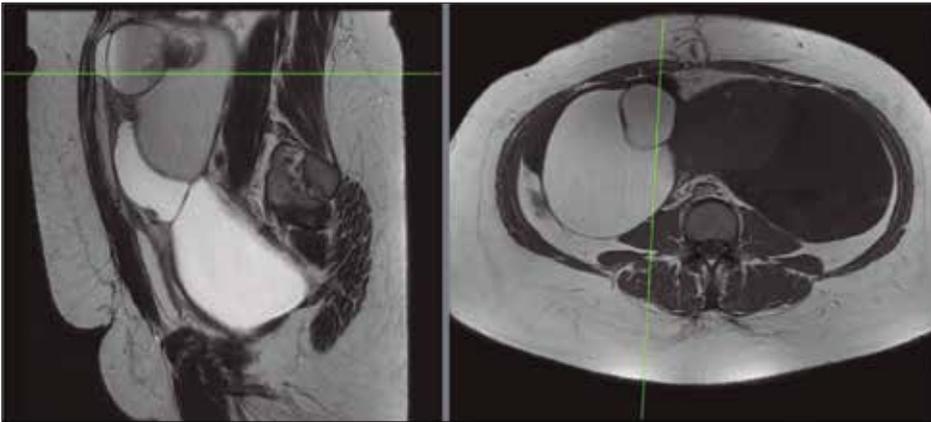
Axial secuencia T1

Axial secuencia T2

Axial con contraste

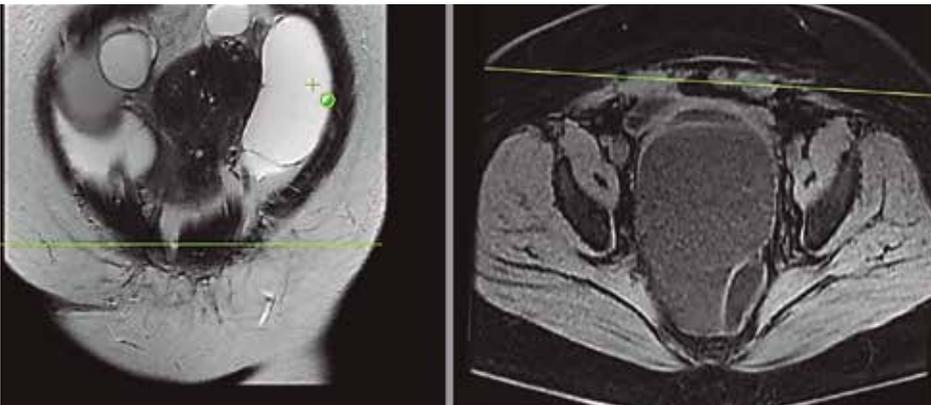
Mujer 27 años con problemas urinarios T1 t2 Cc

**Figura 3.**



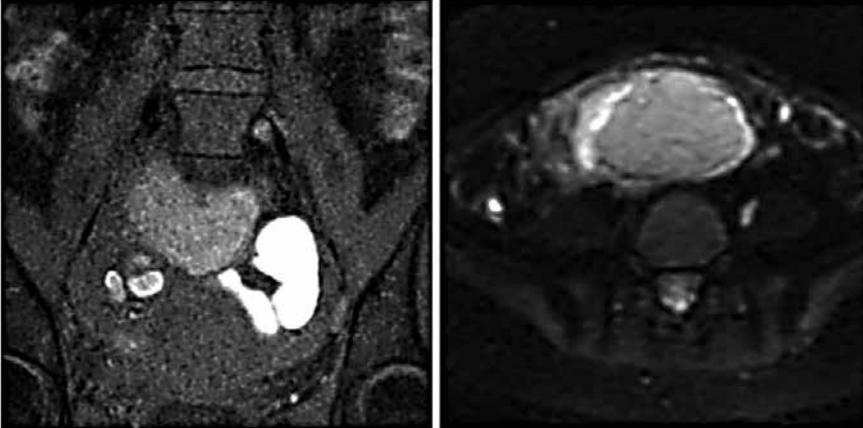
Mujer de 31 años asintomática con endometriomas en ov der

**Figura 4.**



Paciente 19 años asintomática, sonografía abdominal por desórdenes digestivos

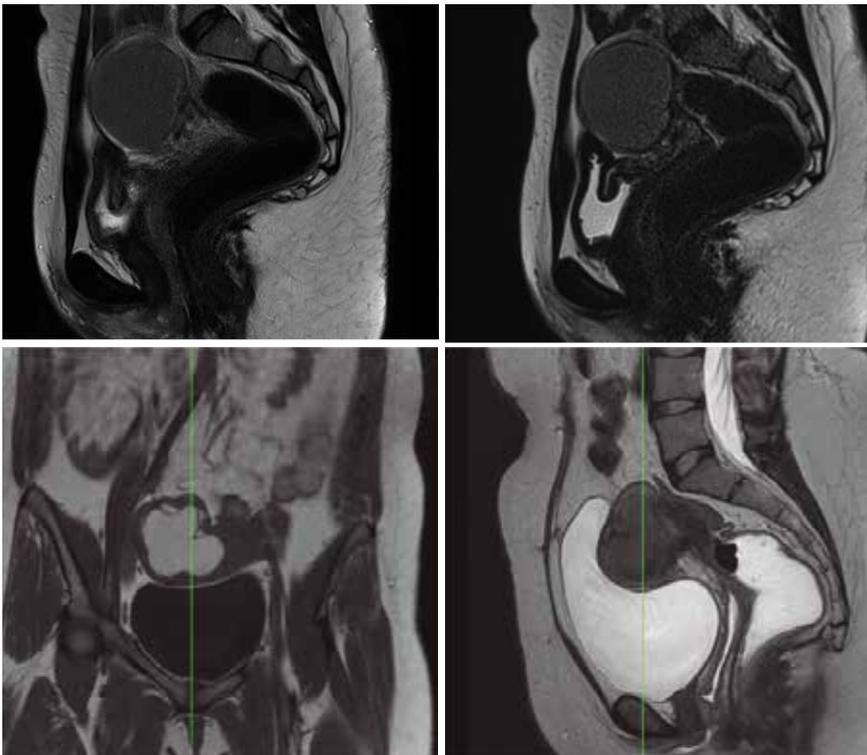
**Figura 5.**



Aparte de las lesiones quística grande y compromiso pélvico se observa un foco para vertebral adyacente a los vasos iliacos y músculo psoas izquierdos

Mujer 47 años para control asintomática, tacto vaginal anormal

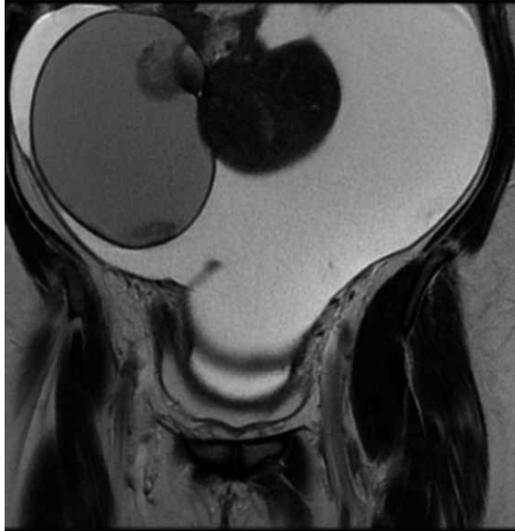
**Figura 6.**



Lesión endometriósica en secuencias T1 y T2 con compromiso del saco posterior y pared anterior del sigmoides

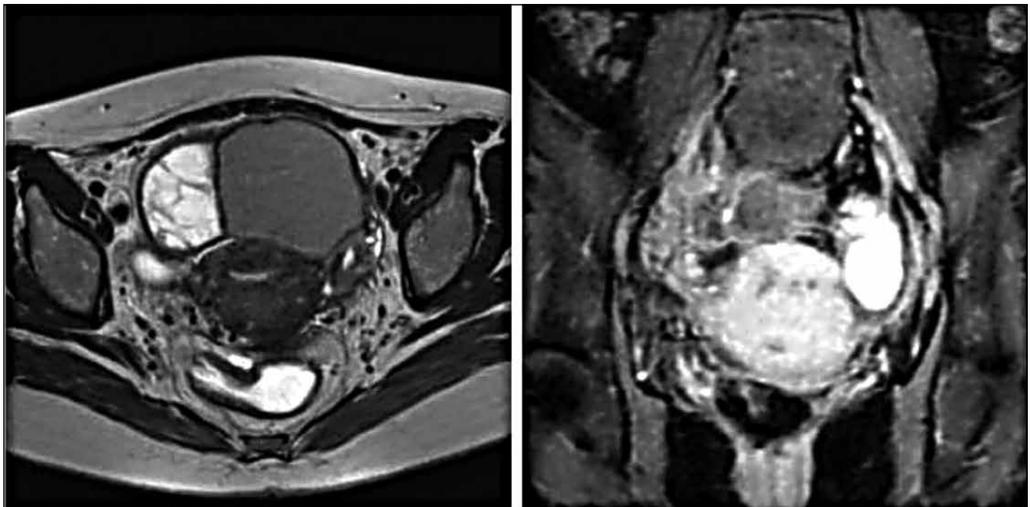
En los estudios de resonancia magnética y hallazgo fortuito de endometriosis la modalidad de presentación son de tipo endometriomas y eventualmente adenomiosis.

**Figura 7.**



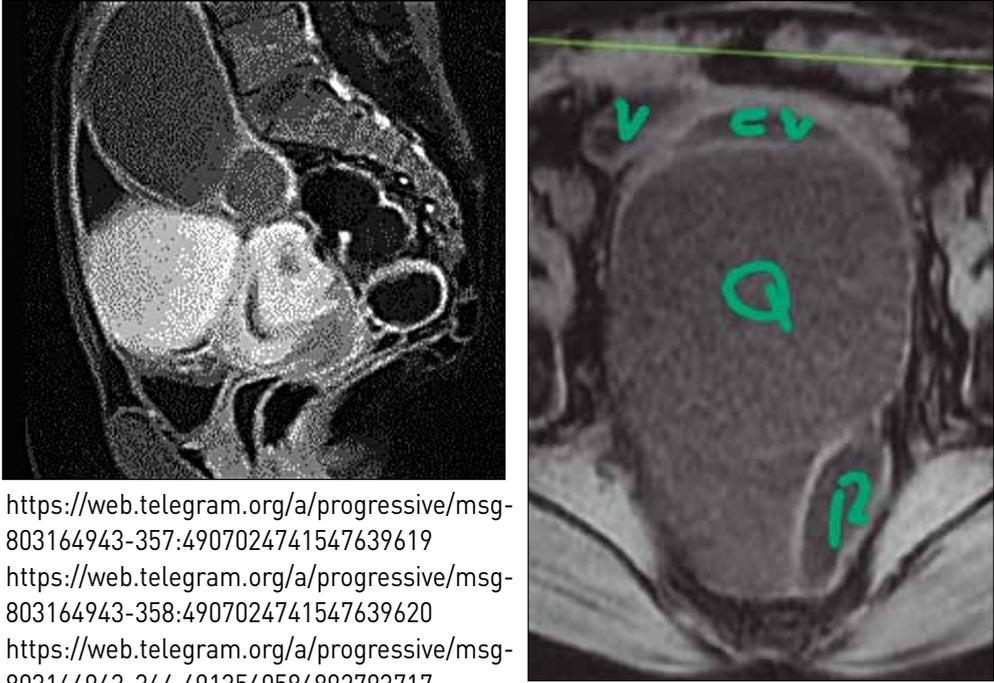
Lesiones endometriósicas gigantes con notoria distensión abdominal  
lesiones endometriósicas gigantes con notoria distensión abdominal  
Imágenes de endometriomas de mediana intensidad en el ovario derecho

**Figura 8.**



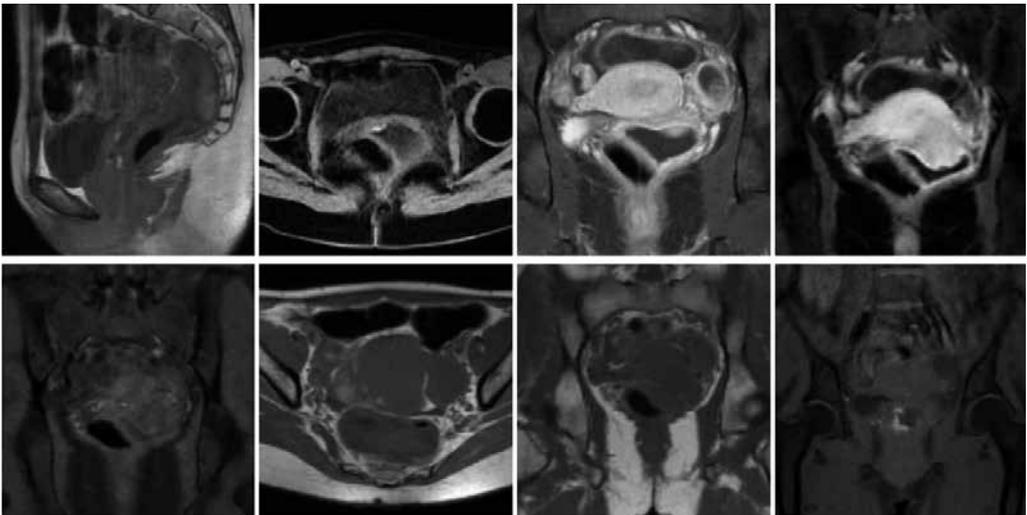
Endometrioma de señales altas en T1, hallazgo en estudio de caderas.

Figura 9.



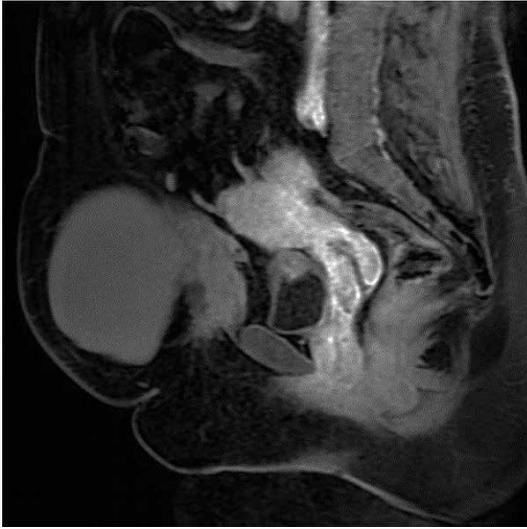
<https://web.telegram.org/a/progressive/msg-803164943-357:4907024741547639619>  
<https://web.telegram.org/a/progressive/msg-803164943-358:4907024741547639620>  
<https://web.telegram.org/a/progressive/msg-803164943-364:4913540584892793717>

Figura 10.



Hallazgos concordantes con implantes endometriósicos en las porciones inferiores del saco posterior con extensión a los parametrios izquierdos y ligamentos redondos. Obturación parcial de este saco con compromiso de las serosas del útero y pared anterior del sigmoides. • Lesiones laminares de aspecto endometriósico en las paredes del canal vaginal • Quis te aspecto simple en el ovario izquierdo.

**Figura 11.**



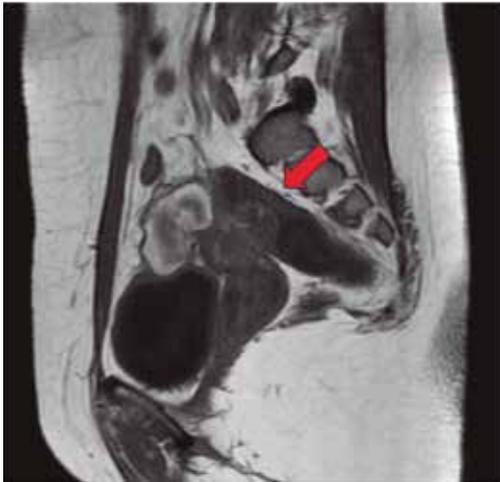
Sagital con Contraste



Compromiso Sigmoides

Caso compromiso Sigmoides

**Figura 12.**



Caso compromiso Sigmoides vistas sagitales en T1 y con contraste

# 1. Sobre el Tratamiento

---

## ¿ES BENEFICIOSO UN TRATAMIENTO PARA LA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS ASINTOMÁTICA?

Por definición la paciente con hallazgo de endometriosis asintomática o silente debería tener prescripción de un tratamiento buscando evitar o reducir la propagación o mayor desarrollo de la enfermedad.

Al respecto, se ha demostrado que ante la presencia leve o mínima de esta enfermedad asintomática, y la probabilidad que se torne sintomática es baja (Moen and Stokstad, 2002).

A la fecha no existe evidencia científica que la cirugía sea más beneficiosa en estas pacientes que un tratamiento o manejo conservador. Agregando que la cirugía o procedimientos de ablación, en general, siempre tienen un riesgo de daño a las estructuras involucradas o adyacentes. Por esto, un tratamiento quirúrgico de inicio no es recomendado.

En aquellas pacientes en las que no haya una evidencia de progresión de la enfermedad, tampoco está indicado el tratamiento conservador o médico.

El hallazgo inesperado y el tipo tan leve de infiltrado hace tener en consideración el someter a terapias para la endometriosis a estas pacientes, teniendo en cuenta que son tratamientos de costo elevado y posiblemente innecesario.

Los médicos deben **informar y orientar** a las mujeres ante cualquier hallazgo de endometriosis. Buena práctica médica.

Ante el hallazgo intraoperatorio de endometriosis asintomática, los cirujanos **no deben** practicar de rutina escisión o ablación de la enfermedad. Alta recomendación.

Los médicos **no deben prescribir tratamientos** de inicio a la paciente con hallazgo de endometriosis asintomática. Alta recomendación.

# Referencias

---

(Extraídas de la Guía de Endometriosis, ESHRE. 2022)

- Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010;172: 237-243.
- Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 2002;78: 773-776.
- Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991;36: 513-515.
- Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Garcia GL. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* 2005;20: 3231-3234.
- Maouris P. Asymptomatic mild endometriosis in infertile women: the case for expectant management. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46: 548-551.
- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG *et al*. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13: 385-394.
- Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. *Fertil Steril* 2013;100: 1332-1336.

# CAPÍTULO IX

## PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENDOMETRIOSIS

*Dra. Esperanza Torres A.*

La Endometriosis es una enfermedad hormono dependiente, caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera del útero, que afecta aproximadamente 10 % de la población femenina mundial, y actualmente se postula que tanto factores genéticos, ambientales, inmunológicos, e inflamatorios, juegan un rol importante en la patogénesis. (Harris, 2018) <sup>(1)</sup>

La prevención primaria tiene como objetivo proteger a las mujeres sanas y asintomáticas de desarrollar endometriosis. Dado que se desconoce la causa de la endometriosis, el potencial de la prevención primaria es limitado, y sólo podríamos actuar sobre los factores de riesgo y sólo sobre aquellos que pueden ser modificables.

Se consideran factores de riesgo: <sup>(2)</sup>

- ✓ tener un familiar de primer grado con la enfermedad, aunque aun se desconoce el origen genético de la asociación.
- ✓ estados de hiperestrogenismo como:
  - Menarquia temprana
  - Ciclos menstruales cortos,
  - flujo menstrual abundante y prolongado,
  - menor número de embarazos, (Parrazzini 2017, Shafrir 2018) <sup>(3,4)</sup>

- ✓ Delgadez
- ✓ Malformaciones obstructivas en el tracto de salida ginecológicas.
- ✓ La exposición a contaminantes como las dioxinas, y los bifenoles policlorados, no han arrojado conclusiones firmes sobre el riesgo de desarrollar endometriosis (Cano-Sancho 2019) <sup>[5]</sup>.
- ✓ Alergia al níquel parece ser un factor de riesgo para la endometriosis (Yuk 2015) <sup>[6]</sup>.
- ✓ La dieta, podría ser uno de esos factores modificables que podrían prevenir primariamente la endometriosis. Hasta la fecha no hay evidencia sólida que respalde la asociación significativa entre la dieta y endometriosis, sin embargo, las mujeres con endometriosis parecen consumir menor cantidad de verduras y frutas especialmente cítricos, menor cantidad de productos lácteos, así como menor cantidad de alimentos ricos en vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y al contrario, las mujeres con endometriosis parecen consumir más carnes rojas, café y grasas trans (Harris 2018, Nodler 2019 Parazzini 2013) <sup>(1,7,8)</sup> Según Hansen et al, el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena larga reduce el riesgo de endometriosis, mientras que el aumento de ácidos grasos trans- no saturadas aumenta el riesgo de endometriosis. (Hansen and Knudsen, 2013, Missmer, et al., 2010) <sup>[8,10]</sup>.

Otro hallazgo es que en pacientes con endometriosis los valores de vitamina D son menores en comparación con los valores de mujeres sin endometriosis, y a mayor gravedad de enfermedad menores niveles de vitamina D <sup>[11]</sup>.

Estudios evidencian que las mujeres con endometriosis tienen menor ingesta de vitamina A, que las mujeres sin endometriosis. (Mier-Cabrera et al. 2009) <sup>[12]</sup>

Y existen estudios in vitro en los cuales se evidencia que el ácido retinoico suprime los niveles de expresión de mRNA de la IL 6 (Sawatsri et al., 2000) <sup>[13]</sup> y se ha observado que el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis tienen niveles elevados de IL -6 (Harada et al., 1997) <sup>[14]</sup>

Aunque la actividad física no parece reducir el riesgo de endometriosis, puede desempeñar un papel positivo en la reducción del dolor asociado a esta. (Ricci 2016) <sup>[16]</sup>

Sin embargo, el efecto protector de los anticonceptivos orales en las usuarias actuales puede estar relacionado con la postergación de la cirugía, debido a la supresión temporal del dolor <sup>[17]</sup>.

La evidencia sobre el estilo de vida y dieta saludables, con ingesta reducida de alcohol y actividad física regular para la prevención de la endometriosis se resume en revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios epidemiológicos/observacionales. Con respecto a la predisposición genética, aunque los metaanálisis de los estudios de asociación de todo el genoma identificaron algunos polimorfismos de un sólo nucleótido asociado con la endometriosis (Sapkota 2015, 2017) <sup>[18, 19]</sup>, hasta la fecha no hay pruebas sólidas para recomendar ninguna prueba genética para evaluar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Las pruebas genéticas para identificar una población de alto riesgo de desarrollar endometriosis deben limitarse a un entorno de investigación.

# Referencias

---

1. Harris H, Eke A, Chavarr J, Missmer S. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.33, No.4 pp. 715–727, 2018. Advanced Access publication on February 1, 2018. doi:10.1093/humrep/dey014.
2. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group Endometriosis. *Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology*. 2022.
3. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209: 3-7.
4. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51: 1-15.
5. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, Darai E, Squifflet J, Le Bizet B, Antignac JP. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2019;123: 209-223.
6. Yuk JS, Shin JS, Shin JY, Oh E, Kim H, Park WI. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. *PLoS One* 2015;10: e0139388.
7. Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol* 2019.
8. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, Vigano P. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013a;209: 106.e101-110
9. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169: 162-171.
10. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010;25: 1528-1535.
11. Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302: 141-152.
12. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, Hernández-Guerrero C. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 May 28;7:54. doi: 10.1186/1477-7827-7-54. PMID: 19476631; PMCID: PMC2693127.
13. Sacan Sawatsri, Nina Desai, John A Rock, Neil Sidell, Retinoic acid suppresses interleukin-6 production in human endometrial cells, *Fertility and Sterility*, Volume 73, Issue 5, Pages 1012-1019, SSN 0015-0282, [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00483-0).
14. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, Terakawa N. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176:593-597.
15. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Vigano P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4: e006325
16. Ricci E, Vigano P, Cipriani S, Chiaffarino F, Bianchi S, Rebonato G, Parazzini F. Physical activity and endometriosis risk in women with infertility or pain: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95: e4957.
17. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17: 159-170.
18. Sapkota Y, Fassbender A, Bowdler L, Fung JN, Peterse D, O D, Montgomery GW, Nyholt DR, D'Hooghe TM. Independent Replication and Meta-Analysis for Endometriosis Risk Loci. *Twin Res Hum Genet* 2015;18: 518-525.
19. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, Buring JE, Zhang F, Edwards TL, Jones S et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun* 2017;8:

# Capítulo X

## ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER

*Jorge Zapata García*

La endometriosis no siendo una enfermedad maligna, comparte características similares con el cáncer, como resistencia a la apoptosis, desarrollo de focos locales y distantes, invasión de otros tejidos y medio inflamatorio crónico. El posible vínculo entre la endometriosis y el cáncer es una preocupación para muchos médicos y pacientes.

Sin embargo, la evidencia sobre este vínculo y su traducción a la práctica clínica en términos de información a los pacientes y detección temprana del cáncer no están claras. Además, publicaciones recientes sugieren la presencia de mutaciones conductoras de cáncer somático en las lesiones de endometriosis que pueden estar asociadas con el desarrollo y la progresión del cáncer de ovario. También existe preocupación e incertidumbre sobre si el tratamiento de la endometriosis (tratamiento hormonal, cirugía) puede aumentar el riesgo de cáncer.

### **¿LOS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS TIENEN MAYOR RIESGO DE CÁNCER?**

Según una revisión sistemática y un metanálisis de 49 estudios de cohortes o de casos y controles, la endometriosis se asocia con un aumento muy pequeño y no estadísticamente significativo del riesgo de cáncer en general (riesgo relativo resumido [SRR] 1,07; IC del 95 %: 0,98 a 1,16) <sup>(1)</sup>.

Específicamente, el diagnóstico de endometriosis se asocia con un mayor riesgo de cáncer de ovario (SRR 1,93), en particular los histotipos de células claras (SRR 3,44) y endometrioides (SRR 2,33), cáncer de mama (SRR 1,04) y cáncer de tiroides (SRR 1,39) <sup>(1)</sup>. La revisión no informó un mayor riesgo de cáncer colorrectal (SRR 1,00) y un menor riesgo de cáncer de cuello uterino (SRR 0,68) en mujeres con endometriosis.

Los médicos deben informar a las mujeres con endometriosis que soliciten información sobre su riesgo de desarrollar cáncer que la endometriosis no está asociada con un riesgo significativamente mayor de cáncer en general. Aunque la endometriosis se asocia con un mayor riesgo de cáncer de ovario, mama y tiroides en particular, el aumento del riesgo absoluto en comparación con las mujeres de la población general es bajo.

## ¿QUÉ INFORMACIÓN PUEDEN PROPORCIONAR LOS MÉDICOS A LAS MUJERES CON ENDOMETRIOSIS SOBRE SU RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER?

Según la evidencia actualmente disponible, el aumento del riesgo absoluto de cáncer en mujeres con endometriosis es muy pequeño <sup>(1)</sup>:

**Tabla 1.**

	Riesgo de desarrollar cáncer en la vida de la mujer		Incremento del riesgo en mujer con endometriosis %
	All women	Women with endometriosis	
Cáncer de Ovario	1.3	2.5	+ 1.2
Cáncer de Mama	12.8	13.3	+ 0.5
Cáncer de Tiroides	1.3	1.8	+ 0.5

Adaptado de ESHRE Guía Endometriosis, 2022.

Se recomienda que los médicos tranquilicen a las mujeres con endometriosis respecto a su riesgo de cáncer, y aborden su preocupación para reducir su riesgo recomendando medidas generales de prevención del cáncer (evitar fumar, mantener un peso saludable, hacer ejercicio regularmente, tener una dieta balanceada con un alto consumo de frutas y verduras y bajo consumo de alcohol y uso de protección solar).

Aparte del endometrioma <sup>(2)(3)</sup>, se observaron mutaciones somáticas en genes asociados con el cáncer en un cuarto o un tercio de las pacientes con endometriosis profunda, un subtipo que rara vez sufre una transformación maligna <sup>(4)(5)</sup>; en aproximadamente el 28 % de las pacientes con endometriosis incisional (una forma iatrogénica de endometriosis que se produce en las cicatrices quirúrgicas resultantes de procedimientos obstétricos/ginecológicos) <sup>(5)</sup>; y en más del 50 % de las muestras de endometrio normal <sup>(6)</sup>.

**Conclusión.** Según la literatura limitada y los hallazgos controvertidos, hay poca evidencia de que las mutaciones somáticas en pacientes con endometriosis profunda puedan predecir el desarrollo y/o la progresión del cáncer de ovario.

## ¿EL USO DE TRATAMIENTOS HORMONALES AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER?

Los tratamientos hormonales se recomiendan para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis y son ampliamente utilizados (Ver capítulo II tratamiento médico del dolor).

Como los síntomas a menudo reaparecen después de la interrupción, los tratamientos a menudo se usan a largo plazo, lo que puede poner a los pacientes en riesgo de problemas de seguridad <sup>[7][8]</sup>.

Los efectos neoplásicos de los anticonceptivos orales (ACO) han sido ampliamente estudiados. Una revisión sobre la seguridad de los tratamientos médicos para la endometriosis sugirió una asociación inversa entre la duración del uso de ACO y el riesgo de cáncer de ovario (para mujeres que usaron anticonceptivos orales durante 4 y 8 años, el RR fue de 0,60 y 0,49, respectivamente) y el riesgo de cáncer de endometrio (para mujeres que usaban anticonceptivos orales durante 4 y 8 años, el RR fue de 0,46 y 0,34, respectivamente); mientras que el uso de ACO se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama (RR entre 1,09 y 1,38) y cáncer de cuello uterino (RR entre 1,1 y 2,2) <sup>[9]</sup>. Resumiendo evidencia sólida de estudios en la población general muestra que los riesgos de cáncer de ovario, endometrio y colorrectal disminuyen en las mujeres que usan ACO, mientras que aumentan los riesgos de cáncer de mama y de cuello uterino.

Sin embargo, el mayor riesgo de cáncer de cuello uterino relacionado con el uso de ACO puede verse contrarrestado por el menor riesgo de cáncer de cuello uterino relacionado con la endometriosis, y la reducción del riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colorrectal puede compensar el mayor riesgo de cáncer de mama. Las reducciones de riesgo y los aumentos de riesgo son más pronunciados para duraciones más largas de uso del ACO.

Con base en el aumento de los riesgos de por vida de cáncer de ovario, mama y tiroides en pacientes con endometriosis, se podría recomendar el monitoreo. Sin embargo, los datos discutidos anteriormente muestran que el aumento del riesgo es muy pequeño en comparación con las mujeres en la población general (0.5-1.2 %) <sup>[1]</sup>.

El control de la malignidad de los ovarios podría realizarse mediante la medición de CA-125 o imágenes, aunque su valor no está claro, incluso en mujeres sin endometriosis.

Dados los pequeños aumentos en el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida en pacientes con endometriosis, la detección regular a través de mediciones de CA-125 en suero o ultrasonido transvaginal no tiene ningún beneficio en la detección temprana o la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario. Por el contrario, se ha informado un daño significativo para las mujeres que reciben resultados de prueba falsos positivos. En ausencia de factores de riesgo significativos, la salpingooforectomía bilateral supera el riesgo de cáncer de ovario.

En mujeres con endometriosis, los médicos no deben realizar sistemáticamente exámenes de detección de cáncer más allá de las pautas existentes de detección de cáncer basadas en la población general.

Los médicos pueden considerar la detección del cáncer de acuerdo con las pautas locales en pacientes individuales que tienen factores de riesgo adicionales, por ejemplo, antecedentes familiares importantes, mutaciones específicas de la línea germinal.

Algunos autores han abogado por una “intervención quirúrgica más temprana y meticulosa para la extirpación completa de la enfermedad” a fin de reducir el riesgo futuro de cáncer de ovario <sup>(10)</sup>.

Otros han cuestionado esta posición sobre la base de que la cirugía preventiva puede extenderse a mujeres asintomáticas y argumentaron que, dada la naturaleza recurrente de la endometriosis, es poco probable que la cirugía preventiva reduzca sustancialmente el riesgo futuro <sup>(11)</sup>.

La escisión quirúrgica de la endometriosis, de los ovarios y de otros lugares, puede reducir el riesgo de cáncer de ovario posterior. Sin embargo, la extirpación del ovario afectado, cuando corresponda, puede tener un mayor efecto de reducción del riesgo de cáncer que la extirpación de la enfermedad y la preservación del ovario. Si la endometriosis afecta a ambos ovarios, la resección bilateral de ovarios y trompa (BSO) debe considerarse con precaución con respecto a otros riesgos para la salud a largo plazo.

Los médicos deben saber que existen datos epidemiológicos, principalmente sobre la endometriosis ovárica, que muestran que la escisión completa de la endometriosis visible puede reducir el riesgo de cáncer de ovario. Los beneficios potenciales deben sopesarse frente a los riesgos de la cirugía (morbilidad, dolor y reserva ovárica).

## **RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIÓN**

### **Recomendación de investigación (R28) (12)**

Los estudios futuros deberían investigar la asociación entre endometriosis y cáncer mediante un diseño prospectivo, con un seguimiento de larga duración para tener en cuenta la temporalidad de la asociación, una muestra poblacional con recopilación de datos estandarizada y criterios reconocidos para la definición de endometriosis, evaluar posibles factores de confusión y mediación y, también importante, explorar la heterogeneidad informando asociaciones según a) endometriosis y subtipos de cáncer, y b) características de la paciente (edad, estado menopáusico, etc.). Al explorar los macrofenotipos de endometriosis, se deben informar los resultados de los subtipos exclusivos y no exclusivos.

### **Recomendación de investigación (R29) (12)**

Es necesario realizar más investigaciones sobre el perfil mutacional y epigenético del tejido de endometriosis, el endometrio de pacientes con endometriosis y el endometrio normal de mujeres de diferentes edades e historiales reproductivos. Entre las mujeres con endometriosis, se deben investigar los macrofenotipos exclusivos de la endometriosis.

### **Recomendación de investigación (R30) (12)**

Se necesitan más datos sobre la transformación maligna del endometrioma y la endometriosis en general para orientar la necesidad de seguimiento.

# Referencias

---

1. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigeshi N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT *et al.* Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020.
2. Anglesio MS, Bashashati A, Wang YK, Senz J, Ha G, Yang W, Aniba MR, Prentice LM, Farahani H, Li Chang H *et al.* Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol* 2015;236: 201-209.
3. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, Yamawaki K, Adachi S, Takahashi T, Kase H *et al.* Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep* 2018;24: 1777-1789
4. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60: 711-727
5. Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Praetorius T, Orr NL, Noga H, Lum A, Khattrra J *et al.* Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod* 2019b;34: 69-78.
6. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert A, Lum A, Khattrra J, Praetorius T, Mason M, Chiu D *et al.* Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: ¿the new normal? *J Pathol* 2019a;249: 173-181.
7. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril* 2015;104: 771-792.
8. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19: 1109-1125.
9. Berlanda N, Somigliana E, Vigano P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15: 21-30.
10. Nezhat, et al., The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008; 90:1559-70. 2008
11. Vercellini, et al. The endometriosis-ovarian cancer connection: the case against preventive surgery. *Fertility and Sterility* Vol. 91, No. 5, May 2009
12. Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K *et al.*; ESHRE Endometriosis 2022. Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022: hoac009

# Capítulo XI

# ADENOMIOSIS

*Jorge Zapata García*

La adenomiosis se define mejor por Bird en 1972 como “la invasión benigna del endometrio en el miometrio, que produce un útero difusamente agrandado que muestra microscópicamente glándulas endometriales ectópicas no neoplásicas y estroma rodeado por el miometrio hipertrófico e hiperplásico” <sup>(1)</sup>.

## Introducción y definiciones

---

Sin embargo, en los últimos años la adenomiosis ha pasado de ser una enfermedad histopatológica (post quirúrgica), a condición clínica, diagnosticada por técnicas de imagen, independientemente del tratamiento quirúrgico <sup>(2)</sup>. La adenomiosis también se considera un elemento específico entre los enumerados en la clasificación PALM-COEIN FIGO de causas de anomalías uterinas sangrado (SUA) <sup>(3)</sup>. Y otras como la de ENZIAN.

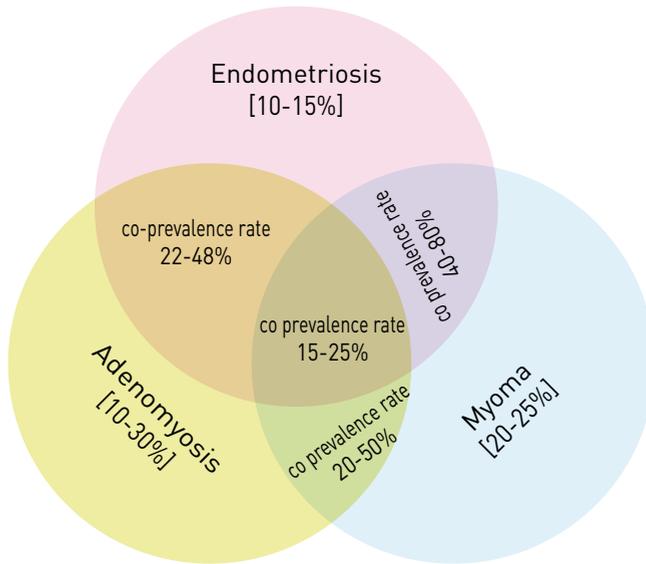
**Etiopatogenia.** La patogenia precisa de la adenomiosis aún no se conoce bien, y se han propuesto varias hipótesis <sup>(4), (23)</sup>. Además, en la última década, un número creciente de estudios han indicado la participación de los receptores de hormonas esteroides sexuales, moléculas inflamatorias, enzimas de la matriz extracelular, factores de crecimiento y factores neuroangiogénicos, como mediadores patogénicos de la adenomiosis <sup>(5)</sup>.

### **Epidemiología. INCIDENCIA PREVALENCIA**

La incidencia de ADENOMIOSIS sobre 333 693 mujeres entre 16 – 60 años (2006 – 2015) = 1 %. 91 % sintomáticas. Comorbilidad de Adenomiosis con ENDOMETRIOSIS: 18 %, MIOMATOSIS: 47 %. Se halló que en 82 % de histerectomizadas el 70 % tenían imágenes sugestivas. Y en 38 % que se medicaban por dolor pélvico crónico <sup>(6)</sup>.

La data sobre prevaecía es muy variable <sup>(28)</sup>. Se ha publicado diferencias entre mujeres menores de 30 años y las portadoras de adenomiosis mayores de 40 años, infiriendo que se presenta en etapa tardía de la vida reproductiva.

Prevalence 15-50 yrs



Congreso SEUD 2018. Michel Mueller.

## Diagnóstico de Adenomiosis

---

Los criterios del diagnóstico histológico para la adenomiosis no están estandarizados. Las definiciones histológicas varían según la profundidad de penetración miometrial y proporción de miometrio comprometido. Luego el diagnóstico puede verse afectado por las diferencias en el alcance de la sección uterina y entre observadores y su variabilidad.

El diagnóstico por imágenes de adenomiosis mediante TVUS y la resonancia magnética (RM) se ha vuelto cada vez más común. Sin embargo, al igual que la histología, no existen diagnósticos estandarizados, criterios para adenomiosis en TVUS o MRI, que continúa causar inconsistencias en terminología, prevalencia, y diagnóstico <sup>[26]</sup>.

## Aspectos Clínicos

---

Factores de Riesgo

- Menarquia temprana,
- ciclos menstruales cortos,
- aumento del índice de masa corporal,
- daño tisular quirúrgico al miométrio (TIAR)

## Síntomas posiblemente asociados o causados por adenomiosis.

1. Sangrado uterino anormal (SUA)
  - a. Sangrado menstrual abundante
  - b. Sangrado menstrual prolongado
  - C. Sangrado intermenstrual
  - d. manchado premenstrual
2. Síntomas de dolor ginecológico
  - a. dismenorrea
  - b. dispareunia
  - C. dolor pélvico crónico
3. Infertilidad y aborto espontáneo recurrente
4. Síntomas de presión local
5. Vejiga y síntomas gastrointestinales
  - a. disuria
  - b. disquecia



## Examen clínico

---

Las mujeres que presentan síntomas ginecológicos se deben someter a examen pélvico bimanual, como primer paso durante la consulta ginecológica. El examen bimanual puede ayudar a estimar el dolor uterino o pélvico, la localización del dolor, el tamaño uterino, motilidad, masas anexiales, y levantar la sospecha de la presencia de DE en la región retrocervical.

## Imágenes

---

El desarrollo de las herramientas de diagnóstico por imágenes ha permitido el diagnóstico no invasivo de adenomiosis, lo que supone un gran avance a la luz de las consecuencias clínicas de esta enfermedad. La imagen es esencial para un diagnóstico preciso y manejo a la medida incluyendo el tratamiento médico <sup>(7)</sup> o quirúrgico conservador (Osada, 2018). Corrientemente, la mayoría de las mujeres con adenomiosis reciben tratamiento médico, sin prueba histológica de la enfermedad. Por lo tanto, las técnicas de imagen son cruciales para hacer un diagnóstico y permitir futuros estudios que evalúen cambios en la apariencia de la adenomiosis durante el ciclo menstrual, cambios hormonales terapias, tratamientos de fertilidad y embarazo.

## Ultrasonidos

---

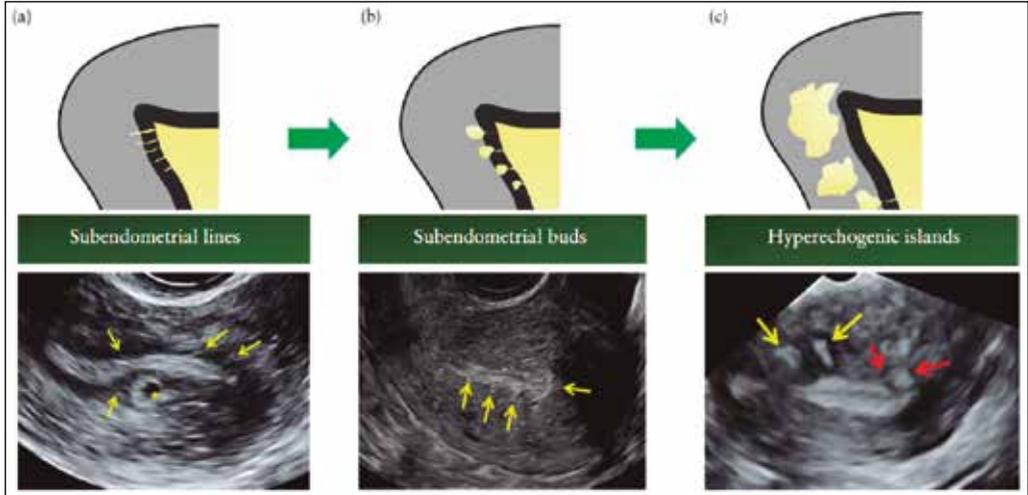
Los ultrasonidos, US para el dx. y caracterización de adenomiosis se describieron por primera vez en 1979, y desarrollado e informado a mediados de la década de 1980.

Desde una perspectiva diagnóstica y comparada con evaluación histopatológica, RM y TVUS parecen tener sensibilidad y especificidad similares para el diagnóstico de adenomiosis, aunque la precisión ecográfica parece ser más dependiente del operador <sup>(4)</sup>.

Los ultrasonidos se han convertido en la técnica de primera línea en la consulta ginecológica, ya que está fácilmente disponible en el ámbito ambulatorio, es relativamente menos costoso que otras técnicas de imagen, permite un examen dinámico (exploración de la movilidad de los órganos y la sensibilidad sitio específica) y son muy precisos en el diagnóstico de patologías ginecológicas, si es realizado por un ecografista capacitado <sup>(5)</sup>. Esto se refiere principalmente a la ecografía transvaginal (TVUS), que permite una visión óptima del útero, mediante el uso de una Configuración bidimensional (2D) (3D) y Power Color Doppler. La ecografía transabdominal tiene un valor limitado, pero puede ser de usar cuando la vía vaginal no es posible o en caso de agrandamiento útero <sup>(3)</sup>.

Las imágenes Doppler color mejoran la evaluación de la adenomiosis al evaluar la ubicación, cantidad y tipo de flujo vascular. Esta técnica se puede utilizar para diferenciar adenomiosis de los fibromas uterinos.

**Figura 3.**



Hallazgos ecográficos compatibles con crecimiento del endometrio hacia el miometrio. (a) Líneas subendometriales: pequeñas líneas ecogénicas (amarillas flechas); alguna zona de unión (JZ) y están en contacto con pequeños quistes miometriales con borde ecogénico típico (\*). (b) yemas Subendometriales: líneas/yemas ecogénicas (flechas amarillas) que cruzan la zona de unión JZ. (c) Islas ecogénicas (flechas amarillas); algunos tienen halo hipoecogénico. Rojo Las flechas indican pequeñas líneas ecogénicas en contacto con la yema/isla ecogénica [5].

La precisión del uso de TVUS con Doppler color para la adenomiosis es 93,8% (Andrés et al., 2018). Por lo general, el “flujo translesional” se observa en la adenomiosis, a diferencia del flujo circular observado en los fibromas [3], y Power Doppler US muestra los vasos perpendiculares a la interfase endometrial (Perrot et al., 2001). Además, se ha sugerido que en casos de adenomiosis posterior asociada con DE, el borde miometrial posterior externo parece heterogéneo y pueden verse quistes miometriales y vasos radiales [3].

El creciente uso de técnicas de imagen ha permitido estimar la prevalencia de adenomiosis no solo en aquellas sometidas a hysterectomía sino también en aquellas que asisten a una ecografía unidad de ginecología.

La adenomiosis puede ser parte de un complejo endometriosis genital y extragenital, pero también se puede encontrar como una enfermedad uterina solitaria. Si bien la endometriosis peritoneal puede ser diagnosticada fácilmente por laparoscopia con biopsia posterior, la determinación de la adenomiosis suele ser difícil.

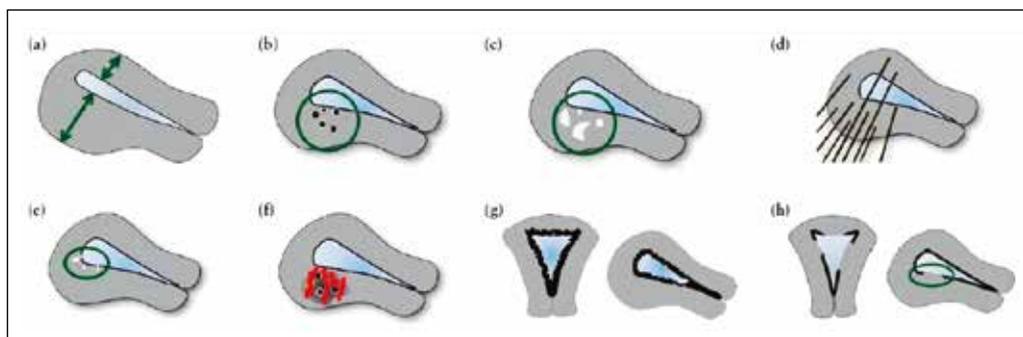
Los métodos de diagnóstico, historia clínica y síntomas, exploración ginecológica, ecografía transvaginal 2D y 3D, la RM, la histeroscopia y la laparoscopia.

En tanto sea posible considerar que los puntos en común en la etiología de ambas afecciones, la investigación para la adenomiosis debe considerarse en pacientes al someterse a imágenes para detectar endometriosis y viceversa.

## Clasificaciones propuestas para Adenomiosis

- Terminología MUSA y un nuevo sistema de notificación de adenomiosis Consenso de la Evaluación Sonográfica Morfológica del Útero (MUSA) publicado en 2015, con el objetivo de proporcionar una terminología estandarizada para describir imágenes de ultrasonido miométrio normal y patológico. Un sistema de identificación y notificación son esenciales, tanto en entornos clínicos como de investigación, para minimizar la variabilidad interoperador durante la evaluación del miometrio, optimizar la precisión diagnóstica de la patología uterina y para evaluar los cambios miométriales después de tratamientos médicos o quirúrgicos. Además, sin una terminología común y sin criterios diagnósticos, la comparación entre diferentes estudios, cualquier intento de metanálisis no sería factible.

MUSA *consensus*



[5] *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 576–582

El diagnóstico de adenomiosis a menudo se realiza basado en características de USTV., aunque no hay acuerdo sobre las características de la adenomiosis existente.

La adenomiosis puede involucrar una o más de tres capas uterinas:

- la **zona de unión** (el miometrio interno, también llamado la capa subendometrial, que consta de longitudinal y fibras circulares, muy empaquetadas y de músculo liso)

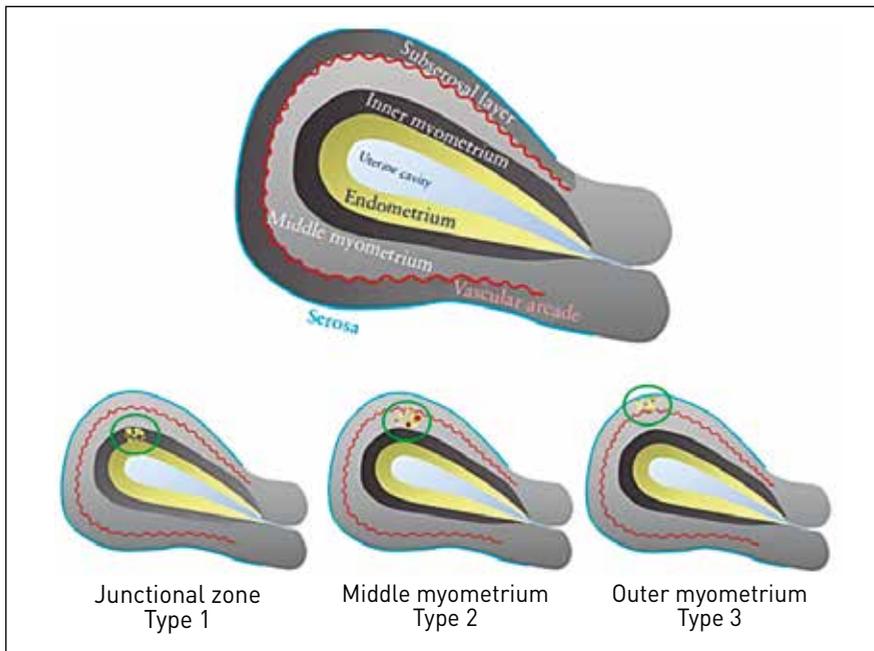
- el **miometrio medio** (el miometrio entre la arcada vascular y la zona de unión, que consiste en fibras musculares entrecruzadas); y
- el **miometrio externo** (la capa subserosa, es decir, la capa entre la serosa y la arcada vascular)

La participación de una de las tres capas se registra como:

- Tipo 1,
- Tipo 2 o
- Tipo 3, según corresponda.

Si más de una capa está involucrada, el tipo se registra y describe, por ejemplo, como: (limitado por arterias arcuatas, por DDCC)

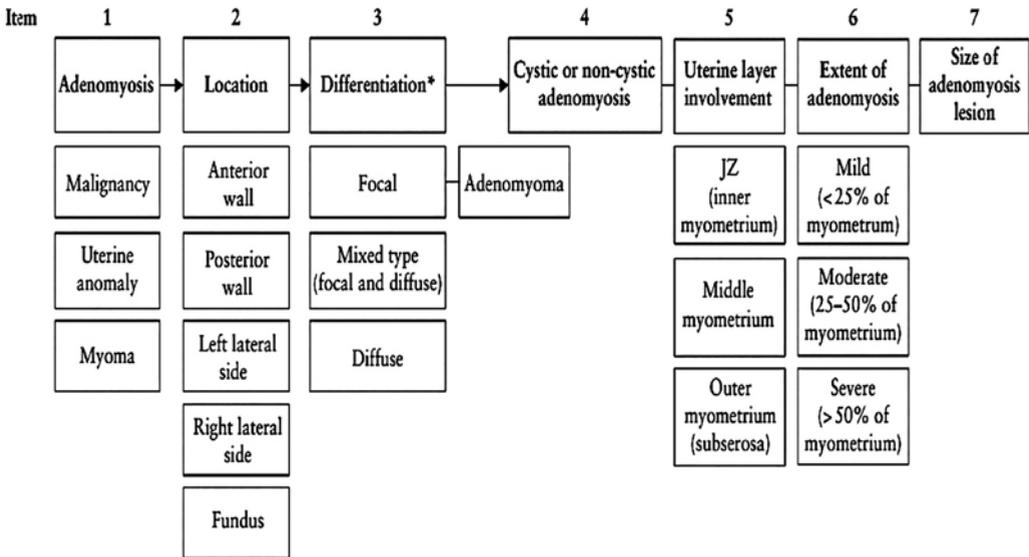
- Tipo 1-2,
- Tipo 2-3 o
- Tipo 1-3. (relacionada a endometriosis profunda)



(5) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 576-582

Proponemos una clasificación práctica basada en el consenso de adenomiosis, sobre la base de los hallazgos ecográficos (5), que consta de:

- (1) identificación de la presencia de adenomiosis, según los criterios MUSA;
- (2) determinación de la ubicación de la adenomiosis;
- (3) diferenciación entre enfermedad focal y difusa;
- (4) discriminación entre lesión quística y no quística;
- (5) determinación de la afectación de la capa miometrial;
- (6) clasificación de la extensión de la enfermedad como leve, moderada o grave;
- (7) medición del tamaño de la lesión. Ciclo día y el uso hormonal actual siempre debe ser anotado.



Guía de clasificación y notificación de las características ecográficas de la adenomiosis.  
 \*En caso de duda, definir como difuso. JZ, zona de unión (5).

### Informar sobre

- Presencia. Usando MUSA
- Localización
- Diferenciación

- Quística o no
- Compromiso de la línea o tercio uterino
- Extensión. Leve (<25%), Moderada (25 – 50%), Severa (>50%)
- Tamaño de la lesión. (la mas grande).

La sugerencia es que este enfoque debe considerarse sólo como un primer paso hacia una clasificación y presentación de informes aceptada internacionalmente. Es de mucha importancia precisar la topografía por sus implicancias clínicas y terapéuticas.

Adenomiosis es un marcador de Endometriosis Profunda? (DE)

## Elastografía

---

La elastografía por ultrasonido (USE) es una técnica de imagen que evalúa la rigidez del tejido. USE proporciona información adicional a la investigación ecográfica de rutina.

La elastografía por ultrasonido (USE) evalúa la rigidez del tejido y agrega información adicional a la dinámica en tiempo real al ultrasonido transvaginal. USE es una técnica bien establecida en patología no ginecológica, pero aún no ha sido avalado por las guías internacionales de ecografía ginecológica. Aunque se carece de grandes datos prospectivos, estudios recientes los informes sugirieron su beneficio de diagnóstico en la exploración pélvica <sup>(6)</sup>.

La rigidez del tejido se refleja en el módulo elástico: un módulo aumentado indica un tejido más rígido con menos deformación cuando se aplica una fuerza. Hay 2 tipos principales de USE basados en la técnica física subyacente: elastografía de deformación (SE) y elastografía de onda cortante (SWE) <sup>(6)</sup>.

La elastografía de onda cortante es un nuevo enfoque de diagnóstico que analiza las propiedades mecánicas del tejido. Es no invasivo, simple de realizar e interpretar, no aumenta considerablemente el tiempo de examen TVUS y tiene una curva de aprendizaje corta para adquirir experiencia.

La correlación entre la rigidez de la lesión y la extensión de la fibrosis y la expresión del receptor hormonal y la gravedad de la sintomatología sugiere fuertemente que TVESG no solo puede proporcionar una evaluación instantánea de la etapa de desarrollo de las lesiones de adenomiosis, sino que también puede usarse para guiar la elección de la mejor modalidad de tratamiento <sup>(29)</sup>.



# RM

---

La resonancia magnética RM representa una herramienta de evaluación precisa de la adenomiosis, que permite su diagnóstico y detección de patologías asociadas.

La RM, con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 89 % para el diagnóstico de adenomiosis, depende menos de la habilidad del operador que la TVUS. La resonancia magnética puede ser más ventajosa para diferenciar entre adenomiomas y fibromas. Sin embargo, la resonancia magnética en el diagnóstico de adenomiosis también carece de estandarización en cuanto a criterios de notificación y diagnóstico. Por ejemplo, muchos estudios utilizan 12 mm para indicar una zona de unión engrosada, mientras que otros utilizan límites tan bajos como 9 mm.<sup>14</sup> Además, la mayoría los autores consideran que las imágenes potenciadas en T2 son más útiles para evaluar la anatomía de la zona de unión y los adenomiomas, pero algunos argumentan que se prefieren las imágenes potenciadas en T1. En cualquier caso, se han identificado múltiples características de la adenomiosis como se informó sobre imágenes ponderadas en T1 y T2; de nuevo, existe una falta de consenso sobre lo que se requiere para el diagnóstico <sup>[26]</sup>.

La resonancia magnética tiene una sensibilidad combinada de 0,77, una especificidad de 0,89 y una probabilidad positiva ratio de 6,5 y ratio de probabilidad negativo de 0,2 para todos los subtipos. Nuestros resultados sugieren que la resonancia magnética es más útil que la TVS en el diagnóstico de adenomiosis. Se requieren más estudios para determinar el desempeño de los signos directos (componente quístico) e indirectos (características de la zona de unión) para evitar un diagnóstico erróneo de adenomiosis <sup>[30]</sup>.

## TRATAMIENTO

### a. Tratamiento Farmacológico

La justificación para el uso de tratamiento médico se basa en los mecanismos patogénicos de la adenomiosis: alteraciones de las hormonas esteroideas sexuales, alteración de la apoptosis y aumento de la inflamación. Varios tratamientos no hormonales (es decir, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y hormonales (es decir, progestágenos, anticonceptivos orales, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina) se usan actualmente de forma no autorizada para controlar los síntomas del dolor y los trastornos hemorrágicos uterinos anormales provenientes de la adenomiosis. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina están indicados antes de los tratamientos de fertilidad para mejorar las posibilidades del embarazo en mujeres infértiles con adenomiosis. Un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio de las progestinas, como el dienogest, danazol y acetato de noretindrona, sugiere su uso en el manejo médico de la adenomiosis principalmente para controlar los síntomas del dolor.

Por otro lado, el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es extremadamente efectivo para resolver el sangrado uterino anormal y reducir el volumen uterino en

un plan de manejo a largo plazo. Sobre la base de los nuevos hallazgos sobre los mecanismos patogénicos, se están investigando nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la adenomiosis, como moduladores selectivos del receptor de progesterona, inhibidores de la aromatasa, ácido valproico, y terapia antiplaquetaria <sup>(7)</sup>.

**Tabla 1.**

<b>Resumen de fármacos de uso común para la adenomiosis</b>			
<b>Clase de compuesto</b>	<b>Mecanismos of acción</b>	<b>Efectos</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Análogos de GnRH	Estado hipoestrogénico Efecto antiproliferativo Aumento de la apoptosis.	Reducción significativo del tamaño del útero, sangrado y dolor a corto plazo periodo Mejora de la tasa de embarazo en ciclos ART.	Síntomas de la menopausia (es decir, síndrome vasomotor, reducción de la densidad mineral ósea, Atrofia genital, inestabilidad del estado de ánimo) Considere la terapia complementaria para tratamiento prolongado Sangrado por disrupción.
Progestinas	Decidualization y luego atrofia de tejido endometrial Hipo-estrogenismo leve Efecto antiproliferativo Efecto antiinflamatorio.	Reducción significativa del dolor y sangrado.	Sangrado por disrupción.
DIU-LNG	Atrofia endometrial Acción local directa sobre focos adenomióticos.	Reducción significativa de la menstruación pérdida, con aumento en hemoglobina, hematocrito y ferritina Disminución del volumen uterino y dolor.	Sangrado irregular y amenorrea.
Anticonceptivos O.	Decidualization y posterior atrofia del endometrio.	Beneficiese de amenorrea resultante.	Manchado. Dolor de cabeza Eventos tromboembólicos
AINES	Reducción de la síntesis de prostaglandinas.	Reducción del dolor y el sangrado.	Gastrointestinales.

Vannuccini. Medical management of adenomyosis. Fertil Steril 2018 <sup>(7)</sup>.

El DIU LNG tiene publicado estudios que lo comparan con analogos del GnRh. Otros como antagonistas orales del GnRh, en estudio o no comercializados en nuestro país. En debate el acetato de ulipristal.

### **b. Tratamiento Quirúrgico**

Aunque la histerectomía es la principal forma de tratamiento, se deben ofrecer opciones conservadoras a las mujeres que deseen mantener su fertilidad. Se pueden indicar varias técnicas escisionales y no escisionales para pacientes seleccionadas con resultados prometedores, siempre teniendo en cuenta los riesgos de ruptura uterina y recurrencia con estas técnicas <sup>[8]</sup>.

### **c. Ultrasonido enfocado de alta intensidad**

El ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) es un método quirúrgico conservador que permite a las pacientes preservar su útero. La resonancia magnética o la ecografía se utilizan para visualizar el útero y dirigir haces de ultrasonido de alta intensidad a un área específica dentro del tejido miometrial. Estos haces de ultrasonido dirigidos provocan ablación térmica y necrosis. HIFU se puede utilizar tanto en la adenomiosis focal como en la difusa <sup>[9], [10]</sup>. Las pacientes así tratadas han mostrado una mejoría en la menorragia y la dismenorrea, con una disminución del tamaño uterino <sup>[11 - 13]</sup>.

### **d. Embolización de la arteria uterina**

La embolización de la arteria uterina (EAU) se ha utilizado durante mucho tiempo como tratamiento conservador para mujeres con fibromas uterinos sintomáticos. Más recientemente, se ha considerado como un tratamiento para la adenomiosis sintomática para mujeres que no son candidatas para manejo quirúrgico. Después de la EAU, las pacientes con adenomiosis han informado una mejoría significativa en la dismenorrea, la pesadez pélvica y la frecuencia urinaria <sup>[14]</sup>. Se ha demostrado consistentemente que el volumen uterino medio tiene una disminución significativa después de la EAU <sup>[15]</sup>. La resolución de los síntomas puede durar de 17 meses a >4 años; sin embargo, aún se desconoce la eficacia general de los EAU para la adenomiosis <sup>[16 - 17]</sup>.

### **e. Adenomiectomía**

Aunque los adenomiomas son áreas focales de adenomiosis rodeadas de hipertrofia miometrial, no existe un plano bien definido entre un adenomioma y el miometrio normal. La adenomiectomía es una opción quirúrgica para los adenomiomas y se realiza de la misma manera que una miomectomía. Una vez que se ha identificado la ubicación del adenomioma lo mejor posible mediante técnicas de imagen, el adenomioma se puede extirpar mediante laparotomía o laparoscopia <sup>[18 - 20]</sup>. Para casos más grandes y más graves de adenomioma y adenomiosis, se puede realizar una resección en cuña del útero <sup>[21]</sup>. Existen múltiples técnicas diferentes para la reconstrucción uterina después

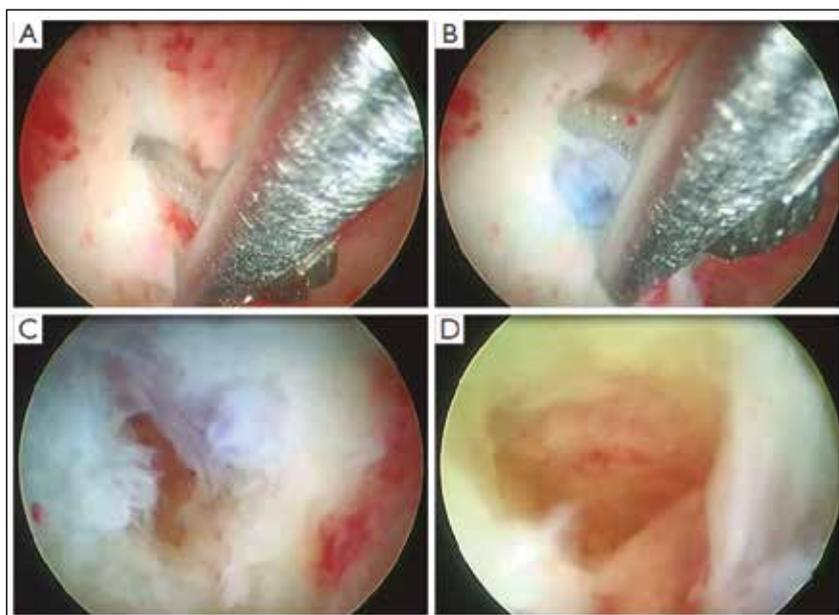
de la resección de adenomiosis difusa o adenomioma <sup>[22]</sup>; sin embargo, se han realizado pocos estudios que evalúen la fertilidad después de la reconstrucción.

#### f. Histerectomía

Actualmente, la histerectomía se considera el único tratamiento definitivo para la adenomiosis y sigue siendo el método recomendado si no se desea fertilidad futura. En muchos casos, la adenomiosis se observa incidentalmente en el examen histológico.

#### g. Histeroscopia

La identificación de adenomiosis uterina en histeroscopia depende de la fase del ciclo en la que se realiza el examen, debe realizarse en el período posmenstrual reciente y la lesión debe estar afectando la cavidad uterina. Al ser la adenomiosis una enfermedad del miometrio, el diagnóstico por histeroscopia sólo será posible cuando sea superficial o, cuando sea miometrial, tenga una porción en la cavidad uterina. Por esta razón, el diagnóstico de adenomiosis en histeroscopia hace que el cirujano requiera exámenes de imagen para la evaluación del miometrio buscando valorar el alcance de la adenomiosis, el cual puede ser resonancia magnética o ecografía 3D. De esta forma, será posible decidir la vía de acceso para el tratamiento, histeroscópica o abdominal, sabiendo que la histeroscópica está indicada sólo en adenomiosis superficiales y la abdominal en otras. La histeroscopia de adenomiosis puede presentarse como formación quística de color azulado, que al seccionarse tiene un contenido de chocolate en su interior <sup>[31]</sup>.



Histeroscopia ambulatoria con drenaje del quiste adenomiótico <sup>[31]</sup>.

# Tratamiento Complementario

---

Como en el caso de la endometriosis los tratamientos complementarios en adenomiosis carecen de estudios basados en evidencias.

## Dieta

Aunque siempre se recomienda una dieta saludable, no se ha encontrado que ninguna dieta cause o prevenga el desarrollo de adenomiosis. Sin embargo, la obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo independiente asociado a la presencia de adenomiosis y endometriosis, posiblemente debido a la exposición a niveles elevados de estrógenos. Una dieta saludable puede reducir el riesgo de obesidad.

## Actividad

No se conoce algún tipo de actividad física específica que pueda o prevenir el desarrollo de adenomiosis. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la obesidad se ha identificado como un factor de riesgo independiente asociado con la adenomiosis y puede prevenirse con una dieta adecuada y actividad física.

La adenomiosis coexiste frecuentemente con otras enfermedades ginecológicas, como la endometriosis y los fibromas, que se asocian comúnmente con dolor pélvico y HMB. No existe un tratamiento específico para los pacientes con adenomiosis que desean conservar su útero o desea preservar la fertilidad <sup>[23]</sup>.

En ocasiones, se puede proponer un tratamiento combinado: Laparoscopia, tratamiento con GnRH y fecundación in vitro <sup>[24]</sup>.

Al comparar el tratamiento farmacológico y quirúrgico, este último parece ser más eficaz, pero algunos detalles no están claros, es decir, cuánto tiempo se debe retrasar el embarazo después del tratamiento y si el tratamiento hormonal (MAR) después de la cirugía mejora el resultado de la fertilidad.

Adenomiosis también se correlaciona con resultados adversos del embarazo como parto prematuro, preeclampsia, cesárea, mala presentación fetal, fetos pequeños y de bajo peso

Muchas modalidades de tratamiento ahora están disponibles para el tratamiento de la adenomiosis <sup>[25]</sup>. El plan de manejo debe ser individualizado, dependiendo del síntoma de presentación y el deseo de lograr un embarazo exitoso. El desarrollo reciente en varias opciones no quirúrgicas y quirúrgicas ha mejorado significativamente la perspectiva de un tratamiento exitoso en mujeres que desean concebir de nuevo.

Los síntomas más comunes de la adenomiosis incluyen sangrado menstrual abundante y dismenorrea. Se utiliza una variedad de técnicas médicas o quirúrgicas para el tratamiento de la adenomiosis, pero actualmente no existen pautas de tratamiento específicas ni recomendaciones de mejores prácticas para el manejo.

Falta de ESTANDARIZACIÓN diagnóstica y de la consecuente SISTEMATIZACIÓN en tratamientos de DOLOR, FERTILIDAD y EMBARAZO asociado.

La adenomiosis tiene un impacto negativo en los resultados de las Técnicas de Reproducción Asistida, ART y resultados peri - natales.

Para efectos bio estadísticos, se recomienda aplicación del CIE

**Tabla 2.**  
Adenomiosis, códigos de diagnóstico y sintomatología. CIE - 9

<b>ICD-9 codes</b>	
<b>Symptoms</b>	
<b>Menorrhagia or abnormal uterine bleeding</b>	626.2 excessive bleeding 626.8 other abnormal bleeding 626.9 abnormal bleeding, unspecified 627.0 premenopausal menorrhagia: excessive bleeding associated with onset of menopause
<b>Dysmenorrhea or pelvic pain</b>	625.3 dysmenorrhea, painful menstruation 625.9 pelvic pain 626.4 irregular periods 626.6 metrorrhagia, bleeding between menses
<b>Dyspareunia</b>	625.0 pain with sex (dyspareunia)
<b>Infertility</b>	628.0 infertility, female, associated with anovulation 628.2 infertility, female, of tubal origin 628.8 infertility, female, of other specified origin 628.9 infertility, female, of unspecified origin
<b>Related conditions</b>	
<b>Uterine fibroids</b>	218 uterine leiomyoma 218.0 submucous leiomyoma of uterus 218.1 intramural leiomyoma of uterus 218.2 subserous leiomyoma of uterus 218.9 leiomyoma of uterus, unspecified
<b>Endometriosis<sup>a</sup></b>	617.1/N80.1 endometriosis, ovary 617.2/N80.3 endometriosis, fallopian tubes 617.3/N80.3 endometriosis, pelvic peritoneum 617.4/N80.4 endometriosis, vagina 617.5/N80.5 endometriosis, intestine 617.6/N80.6 endometriosis in scar of skin 617.8/N80.8 endometriosis, other specified sites 617.9/N80.9 endometriosis, site unspecified

<sup>a</sup> ICD-9MCD codes.  
Yiu et al. Am J Obstet Gynecol 2020 <sup>(6)</sup>

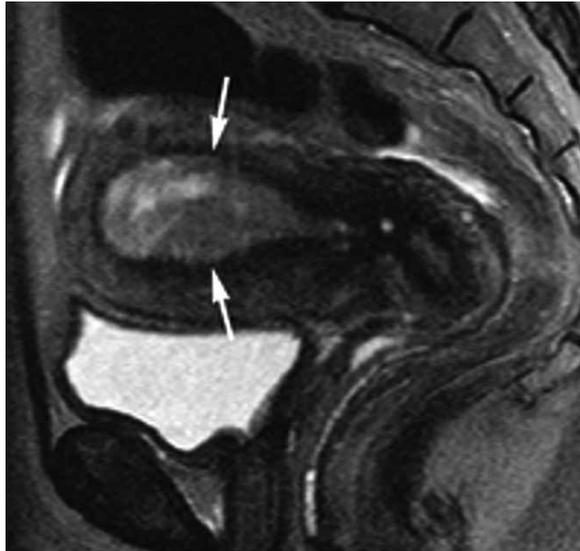
## Recomendaciones para Investigación

---

Investigar en nuestro país la prevalencia de adenomiosis como causa de dolor pélvico crónico asociado a metrorragia e infertilidad.

Realizar estos estudios vinculados a la Sociedad Peruana de Fertilidad y servicios competentes como los de Imagenología. Teniendo en cuenta clasificaciones como Enzian y MUSA.

**Figura 9.**



# Referencias

---

1. C C Bird, T W McElin, P Manalo-Estrella. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. *Am Jour Obstet Gynecol.* 1972 Mar;112(5):583-93
2. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018; 109:389–397.
3. Malcolm G Munro , Hilary O D Critchley, Michael S Broder, Ian S Fraser; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet .* 2011 Apr;113(1):3-13
4. Javier García-Solares, Jacques Donnez, Olivier Donnez, Marie-Madeleine Dolmans. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018; 109:371–9.
5. Van den Bosch, de Bruijn et al. Sonographic classification and reportingsystem for diagnosing adenomiosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*2019;53: 576 – 582 ,2019
6. Onchee Yu, Renate Schulze–Rath, Jane Grafton , Kelly Hansen , Delia Scholes , Susan D Reed . Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):94. e1-94. e10.
7. Silvia Vannuccini, M.D., a Stefano Luisi, M.D., Ph.D., Claudia Tosti, M.D., Flavia Sorbi, M.D.,and Felice Petraglia, M.D. Role of medical therapy in the management of uterine adenomiosis. *Fertil Steril* 2018; 109:398–405
8. Marco Aurelio Pinho Oliveira. Brollo, L.C., Soares, T. et al. Surgical Treatment of Adenomyosis. *Curr Obstet Gynecol Rep* 11, 180–185 [2022].
9. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1. 23 (2):164-85.
10. Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun. 96 (6):707-714.
11. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Sep–Oct. 15 (5):571-9.
12. Yoon SW, Kim KA, Cha SH, Kim YM, Lee C, Na YJ, et al. Successful use of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis. *Fertil Steril.* 2008 Nov. 90 (5): 2018.e13-5.
13. Kim KA, Yoon SW, Lee C, Seong SJ, Yoon BS, Park H. Short-term results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for patients with adenomyosis: symptomatic relief and pain reduction. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1. 95 (3):1152-5.
14. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jan. 188 (1):176-81.
15. Wang S, Meng X, Dong Y. The evaluation of uterine artery embolization as a nonsurgical treatment option for adenomyosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 May. 133 (2):202-5.
16. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, Vervest HA, van Rooij WJ, Lohle PN. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug. 35 (4):815-9.
17. Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke TJ. Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of life 40 months after treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Jun. 35 (3):523-9.
18. Chung YJ, Kang SY, Choi MR, Cho HH, Kim JH, Kim MR. Robot-Assisted Laparoscopic Adenomyomectomy for Patients Who Want to Preserve Fertility. *Yonsei Med J.* 2016 Nov. 57 (6):1531-4.

19. Grimbizis GF, Mikos T, Zepiridis L, Theodoridis T, Miliaras D, Tarlatzis BC, et al. Laparoscopic excision of uterine adenomyomas. *Fertil Steril*. 2008 Apr. 89 (4):953-61.
20. Morita M, Asakawa Y, Nakakuma M, Kubo H. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004 Feb. 11 (1):86-9.
21. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011 May. 124 (9):1322-6.
22. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Jul 21.
23. Vannuccini, S.; Petraglia, F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research* 2019, 8. F1000 Faculty Rev-283.
24. Sõritsa, D.; Saare, M.; Laisk-Podar, T.; Peters, M.; Sõritsa, A.; Matt, K.; Karro, H.; Salumets, A. Pregnancy rate in endometriosis patients according to the severity of the disease after using a combined approach of laparoscopy, GnRH agonist treatment and in vitro fertilization. *Gynecol. Obstet. Investig*. 2015, 79, 34–39.
25. Jin-Jiao Li,1 Jacqueline P. W. Chung,2 Sha Wang, Tin-Chiu Li, and Hua Duan. Review Article The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *BioMed Research International* Volume 2018.
26. Guideline No. 437: Diagnosis and Management of Adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2023;45(6):417-429. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.04.008>
27. Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K et al.; ESHRE Endometriosis 2022. Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022: hoac009
28. Krentel, H. et al. Accuracy of ultrasound signs in two-dimensional transvaginal ultrasound for the prediction of adenomyosis: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023 Mar 15. doi: 10.1002/uog.26197
29. Sun-Wei Guo, Giuseppe Benagiano, Marc Bazot. In Search of an Imaging Classification of Adenomyosis: A Role for Elastography? *J. Clin. Med*. 2023, 12(1), 287; <https://doi.org/10.3390/jcm12010287>
30. Bazot, M. Darai, E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fert Steril*. 2018; 109, (3), 389-397.
31. Lasmar, Ricardo Basil. Lasmar, Bernardo Portugal. Narrative review of hysteroscopy and endometriosis treatment. *Gynecol Pelvic Med* 2021;4: 7

# Apéndice 1

## Terminología <sup>(1)</sup>

---

### Terminología y conceptos

---

El Grupo de estudio de Endometriosis, EndoGE plantea la necesidad de adoptar la terminología global y conceptos de cara a la estandarización preventiva y diagnóstica y a la sistematización terapéutica sea médica o farmacológica, quirúrgica y complementaria.

La aplicación de los términos definidos tiene como objetivo facilitar la armonización en la investigación y la práctica clínica de la endometriosis. La investigación futura puede requerir un mayor refinamiento de las definiciones presentadas. Una terminología internacional basada en el consenso para la endometriosis para uso clínico y de investigación <sup>(1)</sup>.

Para los síntomas asociados con endometriosis, las definiciones son generalmente claras y se puede consultar en otros textos de semiología.

#### **Endometriosis**

Una enfermedad caracterizada por la presencia de epitelio similar al endometrio y/o estroma fuera del endometrio y el miometrio, generalmente con un proceso inflamatorio asociado.

#### **Endometriosis peritoneal / superficial**

Lesiones de tejido similares al endometrio que afectan la superficie peritoneal. Las lesiones pueden tener diferentes apariencias y colores, pardo claro, negro, etc.

#### **QUISTE ENDOMETRIÓICO DE OVARIO, ENDOMETRIOMA**

Tejido similar al endometrio en forma de quistes ováricos. Pueden ser ya sea quistes de invaginación o quistes verdaderos con la pared del quiste que también contiene tejido

similar al endometrio y líquido oscuro manchado de sangre, el color y cuya consistencia da lugar al nombre de “quistes de chocolate”.

### **Endometriosis profunda. DE**

Lesiones de tejido similares al endometrio en el abdomen, que se extienden sobre o debajo la superficie peritoneal. Suelen ser nodulares, capaces de invadir estructuras adyacentes, y están asociados con la fibrosis y la interrupción de la anatomía normal.

### **Endometriosis intestinal**

Endometriosis que compromete la pared intestinal. Aunque en su mayoría afectando el área rectosigmoidea, las lesiones también se pueden encontrar en otras partes del sistema gastrointestinal, incluido el apéndice.

Lesiones en la superficie peritoneal del intestino se consideran endometriosis peritoneal.

### **Endometriosis extra abdominal**

Tejido similar al endometrio fuera de la cavidad abdominal.

### **Latrogénica**

Lesiones resultantes de la diseminación directa o indirecta del endometrio durante una cirugía.

### **Adherencias peritoneales**

Bandas de tejido cicatricial fibroso que pueden afectar el abdomen y los órganos pélvicos, incluidos los intestinos y el peritoneo, entre sí. Ellas pueden ser densos y espeso o filmoso y delgado. Las adherencias pueden ser inducidas por endometriosis como resultado del proceso inflamatorio de la enfermedad.

### **Espacio para rectal**

El espacio retroperitoneal que se encuentra lateral al recto a ambos lados. El uréter divide aún más el espacio para rectal en el espacio pararectal medial (espacio Okabayashi) y espacio pararectal lateral (espacio de Latzko).

### **Saco de Douglas (o bolsa recto-uterina). Cul de sac**

El espacio entre el útero posterior y el recto anterior. Está bordeado lateralmente por los pliegues rectouterinos, pliegues peritoneales que se extienden desde el recto hasta el ligamento ancho posterior en el cuello uterino.

## **Espacio pre sacro**

Un espacio retroperitoneal pequeño y delgado que se encuentra detrás del recto y está cubierto por el mesorrecto anteriormente y fascia de Waldeyer, posteriormente.

## **Espacio prevesical**

Un pequeño espacio retroperitoneal en la línea media que se encuentra entre la vejiga y la pared abdominal anterior. Se comunica con el espacio paravesical en ambos lados y está rodeado lateralmente por el ligamento umbilical lateral, que es la continuación de la arteria hipogástrica ocliterada en la pared abdominal.

## **Espacio recto vaginal**

El área detrás del saco de Douglas, encerrada anteriormente por el útero y la pared vaginal posterior, posteriormente por el recto y lateralmente por el úterosacro y el ligamento de Mackenrodt.

## **Área retrocervical**

El área detrás del cuello uterino y por encima del tabique rectovaginal.

## **Espacio retropúbico o Espacio de Retzius**

El espacio anatómico que contiene tejido conectivo areolar entre la parte posterior del hueso púbico y la porción anterolateral de la vejiga.

## **Ligamentos úterosacros**

Los ligamentos desde la cara posterior (torus) del útero hasta el sacro.

## **Espacio vésciovaginal**

El espacio que se encuentra entre la superficie anterior de la vagina y el posterior aspecto de la vejiga hasta el triángulo. El espacio está delimitado lateralmente por los "pilares" de la vejiga que permiten el paso de las arterias vesicales inferiores, venas y el uréter a la vejiga.

## **Recto**

La parte final del intestino grueso que termina en el ano y mide de 12 a 15 cm de largo.

## **Cirugía reproductiva**

Procedimientos quirúrgicos realizados para diagnosticar, conservar, corregir y/o mejorar la función reproductiva. Cirugía con fines anticonceptivos, como ligadura de trompas, también se incluyen dentro de este término.

## **Escisión superficial**

Escisión superficial de endometriosis serosa y subserosa (mecánicamente, con electrocirugía, láser u otra fuente de energía) que no requiere sutura/cierre.

## **Escisión DISCOIDE de espesor parcial**

Escisión selectiva de la lesión de endometriosis intestinal/ vejiga (mecánicamente, con electrocirugía, láser u otra fuente de energía) sin entrar en el lumen del intestino / vejiga, que requiere sutura/cierre (es decir, cierre de un defecto muscularis sin un defecto mucoso en la pared intestinal). El afeitado es una forma de escisión discoide de espesor parcial.

## **Escisión Discoide de espesor completo**

Escisión selectiva de la lesión de endometriosis intestinal (mecánicamente, con electrocirugía, láser u otra fuente de energía) con apertura del lumen intestinal seguido del cierre del intestino. Subtipos:

- (1) Escisión abierta del disco de espesor completo: escisión con apertura de la luz seguido de cierre.
- (2) Escisión cerrada del disco de espesor completo: escisión con grapadora.

## **Resección intestinal y reanastomosis**

Resección de un segmento intestinal afectado por endometriosis seguida de reanastomosis por cualquier medio.

## **Resección de la pared vesical**

Escisión selectiva de la lesión de endometriosis vesical (mecánicamente, con electrocirugía, láser u otra fuente de energía) con o sin apertura del lumen de la vejiga. Subtipos:

- (1) Resección vesical de espesor parcial sin apertura de la vejiga lumen que requiere sutura.
- (2) Resección de la pared vesical de espesor total (cistectomía parcial) con apertura de la luz de la vejiga que requiere sutura y cierre de la pared vesical.

## **Cistectomía parcial cistectomía de ovario**

Una combinación de cirugía excisional y ablativa. Una gran parte del endometrioma primero se extirpa según la técnica de la cistectomía, seguido por vaporización del endometrioma restante cerca del hilio utilizando energía como la electrocirugía. (Donnez et al., 2010).

## **Cistectomía (total)**

Escisión mecánica de la pared del quiste mediante tracción suave y contracción para disecar la cápsula del parénquima ovárico. Electrocirugía, láser, agentes hemostáticos y/u otras fuentes de energía podrían utilizarse para facilitar el proceso y proporcionar hemostasia.

## **Ablación**

Obliteración de la superficie interna de la pared del quiste en casos de endometriomas y/o lesiones endometriósicas en casos de endometriosis peritoneal usando, modos de alta frecuencia electro o ultrasonido, láser o energía plasma.

## **Coagulación o fulguración**

Destrucción de la superficie interna de la pared del quiste en casos de endometriomas y/o lesiones endometriósicas en casos de endometriosis peritoneal utilizando electrocirugía.

## **Ureterólisis**

Disecación selectiva de una lesión del uréter, ya sea mecánicamente o con electrocirugía, láser o cualquier otra fuente de energía. Restauración de la anatomía del uréter con la intención de restaurar la función normal a través de la lisis y/o resección de adherencias. Subtipos:

- (1) Sin apertura de la pared ureteral.
- (2) Con apertura y cierre de la pared ureteral.

## **Resección Ureteral segmentaria**

Resección de un segmento ureteral afectado por endometriosis seguida de reanastomosis ureteroureteral ipsilateral o reimplantación ureteral en la vejiga.

## **REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA (MAR)**

La reproducción provocada a través de diversas intervenciones, procedimientos, cirugías y tecnologías para tratar diferentes formas de problemas de fertilidad e infertilidad. Estos incluyen inducción de la ovulación, estimulación ovárica, activación de la ovulación, todas las tecnologías de reproducción asistida (TRA), trasplante uterino y procedimientos intrauterinos, intra cervicales e inseminación intravaginal con semen de esposo/pareja o donante.

## **Preservación de la fertilidad**

Diversas intervenciones, procedimientos y tecnologías, incluyendo crio conservación de gametos, embriones o tejido ovárico, para conservar la capacidad reproductiva.

## **Resultados principales en endometriosis**

Un conjunto de trece resultados principales identificados para los ensayos de endometriosis.

- Los resultados centrales para el dolor y la calidad de vida son: dolor general, mejoría en el síntoma más molesto, y calidad de vida.
- Los resultados principales para la infertilidad (8) incluyen: embarazo intrauterino viable confirmado por ultrasonido, pérdida de embarazo, interrupción del embarazo, nacimiento vivo, tiempo transcurrido hasta el embarazo que dio lugar a un nacido vivo, edad gestacional al momento del parto, peso al nacer, mortalidad neonatal y anomalías congénitas importantes.
- Dos resultados centrales aplicables a todos los ensayos de endometriosis son: efectos adversos eventos y satisfacción del paciente con el tratamiento.

## **Fertilidad**

La capacidad de establecer un embarazo clínico. (Zegers-Hochschild et al., 2017).

## **Infertilidad**

Una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse como individuo o con su pareja. Adaptado de (World Organización de la Salud, 2018, Zegers-Hochschild et al., 2017).

## **Esterilidad asociada a Endometriosis**

Alteración de la fertilidad en una mujer que tiene un diagnóstico previo de endometriosis.

## **Embarazo**

Un estado de reproducción que comienza con la implantación de un embrión en una mujer y termina con la completa expulsión y/o extracción de todos productos de implantación.

## **Dolor**

Se han descrito varios patrones de dolor diferentes para la endometriosis, incluidos dismenorrea (dolor menstrual), dispareunia (dolor relacionado con la actividad),

disquecia (dolor al defecar), disuria (dolor relacionado con el tracto urinario), dolor a mitad del ciclo (mittelschmerz) que a menudo está relacionado con la ovulación, no cíclico dolor pélvico. Adaptado de (Vanhie et al., 2016).

## **Calidad de vida (CdV)**

Las “percepciones de los individuos sobre su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que viven y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares e inquietudes”. Es un concepto amplio incorporando de manera compleja la salud física, psicológica y estado, nivel de independencia, relaciones sociales, creencias personales y sus relaciones con las características sobresalientes del entorno. Numerosas medidas de calidad de vida están disponibles. (OMS, 1998).

## **Complicación**

(GRADO I) Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad para tratamiento farmacológico o quirúrgico, endoscópico o radiológico. Los regímenes terapéuticos permitidos son: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas. (Dindo et al., 2004)

(GRADO II) Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los permitidos por complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total. (Dindo et al., 2004)

(GRADO III) Que requieran intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.

Grado IIIa: Intervención sin anestesia general.

Grado IIIb: Intervención bajo anestesia general. (Dindo et al., 2004)

(GRADO IV). Complicación que pone en peligro la vida (incluido el sistema nervioso central. \*) que requieren manejo en IC/UCI.

Grado IVa: disfunción de un solo órgano (incluida la diálisis).

Grado IVb: Disfunción multiorgánica. (Dindo et al., 2004)

(GRADO V). Muerte de un paciente (Dindo et al., 2004)

\* Hemorragia cerebral, ictus isquémico, hemorragia subaracnoidea, pero excluyendo los ataques isquémicos transitorios.

## **Secuelas**

Un “efecto secundario” de la cirugía que es inherente al procedimiento, por ejemplo, incapacidad para concebir después de extirpar el útero (Vanhie et al., 2016).

## Recurrencia

Recurrencia de la lesión en la re-operación o en la obtención de imágenes después de una escisión de la enfermedad.

- (1) Sospecha de recurrencia basada en síntomas: recurrencia de síntomas basada en historial del paciente, pero no probado /confirmado por imágenes y/o cirugía.
- (2) Sospecha de recurrencia basada en imágenes: basada en recurrencia de endometriosis en imágenes (en pacientes con o sin síntomas).
- (3) Recurrencia comprobada por laparoscopia: recurrencia de endometriosis sin prueba histológica: durante la laparoscopia la endometriosis se observa visualmente pero no se biopsia o se biopsia sin endometriosis histológicamente probada.
- (4) Recurrencia comprobada histológicamente: recurrencia de endometriosis comprobada: durante la laparoscopia, la endometriosis es visualmente observado y confirmado histológicamente. (Vanhie et al., 2016).

## Residual

Enfermedad residual. Lesiones de endometriosis que no se eliminaron por completo en el momento de la cirugía.

“El documento actual describe una lista de 49 términos y definiciones en el campo de la endometriosis, como resultado de un enfoque basado en el consenso. La lista incluye una definición de endometriosis y sus subtipos, diferentes ubicaciones, intervenciones, síntomas y resultados.

Los objetivos de esta terminología son proporcionar un lenguaje estándar para la descripción de la endometriosis, para ser difundido y aplicado ampliamente y para ser utilizado como base para un nuevo sistema descriptivo de la endometriosis.”<sup>(1)</sup>

En el marco de terminologías y clasificaciones, sobre todo en evidencias, navegaremos en los once capítulos del presente manual.

## Referencia

---

1. International Working Group of AAGL , ESGE , ESHRE and WES, C. Tomassetti, N.P. Johnson, J. Petrozza, M.S. Abrao, J.I. Einarsson, A.W. Horne, T.T.M. Lee, S. Missmer, N. Vermeulen, K.T. Zondervan, G. Grimbizis, R.L. De Wilde. Facts Views Vis Obgyn, 2021, 13 Epub ahead. AAGL / ESHRE / ESGE / WES. An International Terminology for Endometriosis, 2021.

# Apéndice 2

## ABREVIATURAS

---

ACO	Anconceptivos orales
ART	Tecnologías de reproducción asistida
BSO	Salpingo – ooforectomía bilateral
DE	Endometriosis profunda
EAU	Embolización de arteria uterina
HIFU	Ultrasonido enfocado de alta intensidad
MAR	Reproducción médicamente asistida
RM / RMI	Resonancia magnética / imágenes de
USE	Elastografía por ultrasonidos

### **ABREVIATURAS, ALGUNAS PROVIENEN DEL INGLÉS**

EAU	Embolizació de arteria uterina
HIFU	Ultrasonido enfocado de alta intensidad
RM	Resonancia magnética
TVUS	Ultrasonido transvaginal
DE	Endometriosis profunda

### **ABREVIATURAS DE ESTADÍSTICA**

IC	Índice de confiabilidad
RR	Riesgo relativo
SRR	Riesgo relativo resumido

# Apéndice 3

## ENDOMETRIOSIS ADENOMIOSIS Y CIE - 10

---

### **Objetivo: Establecer estadística y estudios Nacionales**

CORRELACIÓN: ENDOMETRIOSIS ADENOMIOSIS > CIE 10.

N80.9	Endometriosis
(M8931/1)	
039.0	Endometriosis de estroma
N80.5	Endometriosis de intestino
N80.1	Endometriosis de ovario
N80.3	Endometriosis de peritoneo pelviano
N80.6	Endometriosis de piel (cicatriz)
N80.8	Endometriosis en sitio especificado NCOP
N80.4	Endometriosis del tabique rectovaginal
N80.2	Endometriosis de la trompa de Falopio
N80.0	Endometriosis de útero
N80.4	Endometriosis de vagina

<https://www.iqb.es/patologia/endometriosis.htm>

# Apéndice 4

## VIDEOS E IMÁGENES

---

**PRINCIPALMENTE IMAGENOLÓGÍA ORIENTADA AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO FARMACO - QUIRÚRGICO**

ULTRASONIDOS

2d

3d

4d

Doppler color

Sonohisterografía

**INTERVENCIONISMO DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO (ESCLEROSIS de endometrioma)**

ELASTOGRAFÍA

Resonancia magnética  
(Con contraste?)

# Apéndice 5

## SOLICITUD DE IMÁGENES EN ENDO - ADENO

### SOLICITUD DE ULTRASONIDOS.

Ante sospecha de Endometriosis

Fecha: dd / mm / año    Indicada por:.....

Apellidos ..... Nombres .....

Edad                    G:            P:                    Deseo reproductivo: Si ( ), No ( )

Sintomatología: Tiempo:                    VAS: De 0 a 10

VAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DISMENORREA										
DISPAREUNIA										
DISQUESIA										
DISURIA										
Dol. Pelvico Cro.										

Antec. Familiares

Antec. Patológicos

Antec. Quirúrgicos:

Examen Físico: IMC

Estado geral.

Abdomen

Pelvis Útero

Paramétrios

Anexos

T Rectal

Especuloscopia

Sensibilidad / motilidad

---

Diagnósticos: 1.

2.

3.

---

Niveles de atención: (I), (II), (III): US (TV), (TA), (TR). Resonancia Magnética:

Comentario

Otro dato de interés:

Firma y sello: .....

Institución.....

# Apéndice 6

## SOLICITUD DE RESONANCIA MAGNÉTICA. RM

### SOLICITUD DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Ante sospecha de Endometriosis

Fecha: dd / mm / año                      Indicada por: .....

Apellidos..... Nombres.....

Edad                      G:                      P:                      Deseo reproductivo: Si (    ), No (    )

Sintomatología: Tiempo:                      VAS: De 0 a 10

VAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DISMENORREA										
DISPAREUNIA										
DISQUESIA										
DISURIA										
Dol. Pelvico Cro.										

Antec. Familiares

Antec. Patológicos

Antec. Quirúrgicos:

Examen Físico: IMC

Estado gral.

Abdomen

Pelvis Útero

Paramétrios

Anexos

T Rectal

Especuloscopia

Sensibilidad / motilidad

---

Diagnósticos: 1.

2.

3.

---

Se solicita:

T1

T2

Contraste ( )

---

Niveles de atención: (I), (II, (III): US (TV), (TA), (TR). Resonancia Magnética:

Comentario

Otro dato de interés:

Firma y sello: .....

Institución.....





FONDO  
EDITORIAL  
COMUNICACIONAL

ISBN: 978-612-49441-1-6



9 786124 944116