



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1999; 45 (4) : 235 - 248

Trabajos de Revisión

ACTUALIZACIÓN SOBRE ENDOMETRIOSIS

[José Pacheco](#)

La endometriosis consiste en implantes ectópicos de tejido endometrial, con efectos sobre el líquido peritoneal, el número y la actividad de los macrófagos, los picos de LH, entre otros. Se considera que la incidencia varía entre 10 y 15% y, en mujeres infértiles, entre 30 a 40%. Nosotros hemos encontrado 48 casos de endometriosis en 79 laparoscopias, con una incidencia de 60,7%¹. Sin embargo, ya en 1977 Williams y Pratt de la Clínica Mayo la habían encontrado en 50% de las laparotomías ginecológicas que ellos realizaron. En la misma institución, el patólogo Dockerty nos enseñó a observar, en cada cesárea que practicábamos, la decidualosis presente en prácticamente todo ovario revisado, hallazgo reconfirmado por mi práctica y recientemente en la literatura². Además, se ha observado que la endometriosis es causa de un mayor número de abortos, embarazos ectópicos y de mortinatos.

La edad media de las mujeres que padecen la enfermedad es: 10 años, es decir, durante la exposición a las menstruaciones, desapareciendo después de la menopausia. En nuestra casuística la edad media fue: 13,3 años¹. Sin embargo, también se la ha encontrado en adolescentes, aún antes de la menarquia³, presentándose como lesiones incoloras, rojas, blancas y amarillentas-marrones, más frecuentemente que como lesiones negras o azules⁴. El mismo autor indica que en jóvenes menores de 22 años con dolor pélvico crónico persistente, a la laparoscopia se encontró endometriosis en 69,6%⁵, mientras otro estudio en adolescentes entre 11 y 19 años halló una incidencia de 35,2%, la mayoría en estadio 16.

Ocurre más en la nulípara y tiene un factor hereditario, sugerido por estudios familiares y de gemelos. Así, es más común en familiares de primer grado de mujeres con endometriosis. Al estudiar gemelos monocigóticos, la Asociación Americana de Endometriosis y la Sociedad Nacional de Endometriosis de la Gran Bretaña hallaron 14 pares de gemelos concordantes para endometriosis y 2 discordantes, y 9 pares tenían endometriosis moderada-severa; estos hallazgos también contribuyen a pensar que la endometriosis tiene base genética⁷. También se ha encontrado mayor heterogeneidad de aneuploidía del cromosoma 17 en mujeres con la enfermedad⁸.

Se ha tratado de explicar que la pérdida de control de la proliferación en mujeres con endometriosis es por daño genético molecular somático, con pérdida de la heterocigosidad, encontrándose considerable similitud entre esta pérdida de heterocigosidad de casos de endometriosis con carcinoma ovárico adyacente, lo que da una fuerte evidencia de un linaje común. Así mismo, la mayoría de los quistes endometriósicos son monoclonales⁹. En otro estudio, en los cuatro casos en los que un carcinoma fue encontrado dentro de endometriosis y en cinco de siete casos en los que el carcinoma era adyacente a la endometriosis, se detectó lesiones genéticas comunes, consistentes con un linaje común. Estos hallazgos amparan las numerosas observaciones histológicas de que los carcinomas endometrioides y de células claras puedan surgir de la transformación maligna de lesiones endometriósicas¹⁰.

El riesgo de padecer endometriosis parece aumentar por mayor exposición a la menstruación (ciclos más cortos, mayor duración del flujo, paridad reducida), disminuyendo con hábitos que pueden disminuir los niveles de estrógenos, como el cigarrillo y ejercicio¹¹. También se ha encontrado correlación entre la mayor exposición a la radiación solar y la presencia de endometriosis, lo que experimentalmente coincide con que la radiación solar induce la supresión inmune en animales¹².

La primera descripción de endometriosis fue realizada en 1860, por von Rokitansky, y el término "endometriosis" fue introducido por John Sampson, en 1927, el mismo estudioso cuya teoría consideró el reflujo tubárico del endometrio como posible factor causal de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La patogénesis considera las siguientes teorías:



- Metaplasia del epitelio celómico (aumento de CA-125) o de restos celulares embrionarios.
- Diseminación vascular y linfática de tejido endometrial.
- Menstruación retrógrada, con trasplante de células endometriales y alteraciones del componente celular de la respuesta inmune, en e que desempeñarían papel importante los macrófagos.

La endometriosis sigue siendo una entidad enigmática. Aunque inicialmente se pensó que se originaba de metaplasia celómica o a partir de células embrionarias, hoy existe consenso que la menstruación retrógrada es un hecho muy frecuente y que el remodelamiento del tejido endometriales un paso en la progresión de la enfermedad. Se concibe que fragmentos endometriales de menstruación retrógrada se acumulan en las porciones de pendientes de la pelvis y se adhieren a la superficie peritoneal. Defectos microscópicos permite a las Mulas contactar la matriz submesotelia donde proliferan, crecen y se diseminan, a veces invadiendo profundamente el espacio subperitoneal; ello pudiera ser facilitado por disminución de la expresión de caderina E. Deviene la angiogénesis y la degradación proteolítica de la matriz extracelular, con proliferación de las Mulas endoteliales, migración y formación en túbulos capilares, necesarios para el implante endometriósico¹³.

Los macrófagos están comprometidos en la fagocitosis y, por medio de sus productos secretorios, en las reacciones inflamatorias. Constituyen el tipo celular dominante en la población celular del líquido peritoneal¹⁴. Al ser estimulados, producen factores que estimulan la proliferación de monocitos en la médula ósea, los que migran a la cavidad peritoneal como macrófagos activados, para tomar parte en la respuesta inflamatoria y los mecanismos de defensa. La adherencia del endometrio regurgitado puede ser mediada por moléculas de adherencia y factores solubles producidos por los macrófagos peritoneales en estado avanzado de diferenciación¹⁵.

El tejido adherencial contiene receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), factor básico de crecimiento fibroblástico (FGF básico) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los que pueden ser de importancia en la génesis de las bandas fibrovasculares permanentes entre los órganos pélvicos. Teóricamente, esto respaldaría la posibilidad teórica de que la manipulación hormonal de estos tejidos influya negativamente en la formación postoperatoria de adherencias pélvicas¹⁶.

El sistema inmune

Se ha tratado de establecer por qué la endometriosis aparece en algunas mujeres y no en otras, sugiriéndose que en la cavidad peritoneal parecen existir alteraciones en la inmunidad humoral o en la mediada por células, parte del proceso inflamatorio. Además, en la implantación del tejido endometrial, hay alteraciones en la expresión de citoquinas y en la secreción de quimoquinas, modificaciones en la función de la célula asesina natural y la actividad de los macrófagos, así como en la angiogénesis y la degradación de la matriz extracelular¹⁷. También existe un comportamiento diferente en la expresión de la uroquina (uPA) y del receptor de uroquinasa (uPAR mRNA) en la célula endometriósica y en el endometrio de mujeres con endometriosis, lo que demuestra el poder de invasividad de la endometriosis¹⁸.

Entre las alteraciones inmunológicas halladas en la endometriosis se menciona:

- Inmunidad celular deficiente, con disminución de la respuesta del linfocito T
- Los macrófagos peritoneales aumentan en número, y en actividad, lo que parece relacionarse a una respuesta inmune contra la endometriosis. Estos macrófagos tienen receptores funcionales de "barrenderos" y su activación en la endometriosis involucra un aumento de la actividad del receptor de este barrendero (scavenger)¹⁹. Pero, los gametos podrían también ser atacados.
- Los monocitos periféricos y los macrófagos peritoneales están activados y producen mayor secreción de citoquinas, incluyendo el factor alfa de necrosis de tumor, interleuquina1, factores de crecimiento y prostaglandinas, los cuales son responsables de la sintomatología de la enfermedad²⁰.
- Hay aumento del antígeno asociado al CA humano y al endometrio secretor. Por ello, la de terminación de anticuerpos endometriales y de CA 125 es útil en el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.
- En alrededor de 50 a 60% de las mujeres afectadas, se puede detectar autoanticuerpos a células endometriales, antígenos derivados de células (fosfolípidos o ADN) y otros fenómenos autoinmunes, que pueden causar infertilidad.
- El sistema inmune, compuesto por los anticuerpos antiendometriales y antiendoteliales, ataca los implantes endometriósicos, pero también al endometrio, lo que impide el transporte de los gametos y la nidación²¹.
- Los complementos C3c y C4 están elevados en el suero y en el líquido peritoneal.
- El endometrio ectópico es más resistente a la lisis mediada inmunológicamente y demuestra menos apoptosis que el endometrio eutópico²². Por ello, mientras en la mujer sin endometriosis las células inmunes regulan la proliferación celular endomerial al principio del ciclo y la apoptosis al final del ciclo,



en la endometriosis el proceso alterado de señales inmunológicas por la célula endometrial provoca su proliferación continua, reacción inflamatoria y disminución de la apoptosis que, fuera del útero, sobrevive, se implanta y da origen a la endometriosis²⁰. Así, el reflujo menstrual crece en la superficie peritoneal.

- Por medio de la apoptosis de las células de la granulosa, la endometriosis afectaría negativamente el desarrollo del folículo y la calidad del oocito. La incidencia de cuerpos apoptóticos en la membrana granulosa es significativamente mayor en pacientes con quistes de chocolate²³.

Integrinas y endometriosis

La etapa inicial temprana de la endometriosis se caracteriza por una invasión del colágeno tipo III, observándose el rol importante que tienen las integrinas, que son moléculas de adherencia. Así tenemos que²⁴:

- Las integrinas $\mu 2b1$, $a2b1$, $a4b1$, $a5b1$ y $a61b$ se expresan en las lesiones endometriósicas.
- La integrina $a2b1$ está presente con frecuencia en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis, pero está ausente en las mujeres sin endometriosis.
- Estas integrinas estarían comprometidas en la adherencia del tejido endometrial, descamado durante la menstruación, en el peritoneo pélvico.
- La expresión de integrina $avb3$ es menor en pacientes con endometriosis, especialmente en las endometriosis leve y moderada.
- La severidad de la endometriosis se correlaciona con integrina $b3$ después del día 19 del ciclo.
- La expresión alterada de integrina $b1$ y caderina E es observada durante el ciclo menstrual en pacientes con endometriosis y adenomiosis, sugiriendo un microambiente defectuoso del endometrio²⁵.

Por otro lado, se ha estudiado la expresión de los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) en el endometrio y en la endometriosis peritoneal, habiéndose encontrado que en el ciclo sexual normal hay mayor cantidad de REs y de RPs en las células del epitelio y estroma del endometrio en la fase proliferativa, disminuyendo en la fase secretora. Sin embargo, en las lesiones endometriósicas, las cantidades de REs y de RPs son constantes durante todo el ciclo menstrual. Los RE mARN se expresan en las endoinetriosis y en las células columnares del peritoneo pélvico, pero no en el peritoneo (mesotelio) normal. No existen REs y RPs en el mesotelio pero sí en los núcleos de los fibroblastos del tejido conectivo. Así mismo, existe expresión de REs, RE mARN y RPs en las células columnares del peritoneo pélvico y en la endometriosis típica, más no en el mesotelio normal²⁶.

Actividad proliferativa glandular

Se ha estudiado la actividad proliferativa glandular en el endometrio y en la endometriosis:

- En el endometrio normal, el índice de proliferación glandular es mayor en la fase proliferativa y se reduce en la fase secretora, desapareciendo en la fase secretora tardía.
- Lo mismo ha sido encontrado en la endometriosis, pero la proliferación persiste en la fase secretora tardía.
- Normalmente se encuentra cambios dependientes de la fase del ciclo sexual en la expresión de sintasa de óxido nítrico endotelial del epitelio glandular. Esta expresión es más débil en la fase proliferativa temprana, aumenta gradualmente, es marcada en la fase secretoria media, y disminuye después. En contraste, las células estromales no muestran cambios durante el ciclo. Contrario a lo que se espera, la expresión de sintasa del óxido nítrico endotelial en la endometriosis y adenomiosis es persistentemente mayor que en los controles durante el ciclo menstrual²⁷.
- Se encuentra que el índice de proliferación del estroma es similar en las lesiones rojas y en los endometriomas ováricos durante la fase secretora.
- Los REs y los RPs persisten en el estroma de las lesiones rojas y en los endometriomas ováricos²⁸.

Los niveles de progesterona en el líquido folicular (LF) aumentan de acuerdo a la severidad de la enfermedad, mientras que la acucélulación de testosterona en el LF disminuye con la severidad de la enfermedad²⁹.



P450arom y ARNm en la endometriosis

La citocromoaromatasa P450 (P450arom) está localizada en el citoplasma de las células glandulares de tejidos endometriósicos y adenomiósicos, y en el endometrio eutópico de pacientes con ellas. Los receptores de estrógeno y progesterona se localizan en el núcleo de las células glandulares y el estroma. La actividad de la aromatasa se inhibe al añadir danazol, inhibidores de la aromatasa y anticuerpo monoclonal P450 antiplacenta humana (MAB3-2C2). No se detecta la actividad de la proteína P450arom ni mRNA en endometrios de mujeres con menstruación normal y cáncer de cérvix in situ(30).

Quimiotaxis de los macrófagos en la endometriosis

El líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis contiene un factor quimiotáctico proteico que atrae células inflamatorias a la cavidad peritoneal. Este factor sería segregado por los implantes endometriósicos y es posiblemente un miembro de la familia inmunofilina, debido a su perfil inhibitorio(31). Otros autores han identificado la presencia de tres citoquinas proinflamatorias quimioattractivas para los monocitos/macrófagos(MCP-1) y granulocitos (IL-8 y factor de crecimiento α) en el líquido peritoneal, cuya cantidad se correlaciona con la severidad de la enfermedad(32).

Las quimioquinas median el tráfico de leucocitos por medio de sus receptores específicos en varios tejidos. Aunque se ha descrito cuatro familias hasta la fecha, dos son subfamilias mayores: quimioquinas alfa (con IL-8 como representativa para este grupo) y quimioquinas beta (con la proteína quimiotáctica de monocito-1 como representativa). La IL-8, la proteína quimiotáctica de monocito-1 y el oncogen alfa de crecimiento regulado están comprometidos en el desarrollo y atresia folicular, ovulación, esteroidogénesis y función del cuerpo lúteo. La IL-8 muestra expresión dependiente del ciclo en el endometrio humano y, al mismo tiempo, del crecimiento de la célula endometrial estromal, actuando como un factor de crecimiento autocrino. La IL-8 ha sido identificada en el amnios, corion, decidua y vellosidad placentaria humana, y su cantidad aumenta durante el trabajo de parto. Los niveles de IL-8 se correlacionan con la liberación de colagenasas, un paso crucial que regula el proceso de remodelación de matriz extracelular cervical. Los niveles de proteína quimiotáctica de monocito-1, de Célula T Normal Expresada, Segregada y Regulada en Activación (RANTES), IL-8 y de oncogen alfa de crecimiento regulado están elevados en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, y se correlacionan con el estadio de la enfermedad. Así, las quimioquinas juegan un rol relevante en muchas situaciones fisiológicas y patológicas, tales como ovulación, menstruación, implantación, maduración cervical y parto pretérmino y endometriosis(33).

La proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (PQM-1) tiene niveles mayores en la fase proliferativa que en la secretoria y aumenta en la endometriosis moderada a severa. La IL-1 α y el factor- α de necrosis tumoral son las citoquinas que inducen niveles mayores de PQM-1. La expresión regulada de PQM-1 puede reclutar macrófagos al líquido peritoneal y contribuir a la patogénesis de la endometriosis(34). La Célula RANTES es una citoquina de la familia b o quimioquina "C-C" que atrae químicamente a los monocitos y a las células T de memoria. Puede ser importante mediador de la inflamación aguda y crónica. En cultivos, las células del estroma derivadas de endometriosis segregan más RANTES que las células normales, proporcionando un mecanismo de reclutamiento de leucocitos peritoneales(35).

Los hematíes dañados por oxidación, las células endometriales apoptósicas o el tejido endometrial no digerido pueden ser señales para el reclutamiento y activación de fagocitos mononucleares. Las mujeres con endometriosis responden a este estímulo con una respuesta inadecuada de receptores de macrófagos barrenderos, aunque la respuesta secretoria no está alterada. Los macrófagos activados en la cavidad peritoneal generan un estrés oxidativo, que consiste en peróxidos lipídicos, sus productos de degradación y los productos formados de su interacción con lipoproteína de densidad baja (LDL), apoproteína y otras proteínas. Las lipoproteínas del líquido peritoneal (líquido intersticial) han demostrado tener niveles menores de vitamina E y ser más fácilmente oxidados que en plasma, de manera que el líquido peritoneal puede realmente contribuir al proceso de la enfermedad de manera activa como transportador de mediadores de inflamación y crecimiento. Como resultado de tal estrés, se genera una reacción inflamatoria estéril, con secreción de factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas, los que son deletéreos para una reproducción exitosa. Tal ambiente prooxidante (líquido peritoneal y macrófagos activados) promueven el crecimiento de endometrio ectópico(36). Los autoanticuerpos a marcadores de estrés oxidativo están significativamente aumentados en mujeres con endometriosis(37).

Citoquinas

La mayoría de citoquinas conocidas están alteradas en la endometriosis. A las citoquinas descritas involucradas en la quimiotaxis, debemos añadir que las citoquinas intraováricas tienen rol importante en el desarrollo del



folículo. En la endometriosis hay mayor expresión de IL6 e IL-10 mRNA ($P < 0,05$), U la ARNm ($P < 0,04$), mientras no varía la expresión de IL-2 e IL-4 ARNm, IL-8, IL-13, IFN- γ y TNF α ARNm(38).

La IL-6 puede tener un rol central en regular el crecimiento de las células endometriales, como mediador de acción endocrina. Las Células endometrióticas pueden comportarse diferente de su contraparte normal en términos de regulación inhibitoria ejercida por la IL-6(39).

El interferón (IFN)- γ es una citoquina proinflamatoria con efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomodulatorios. Es producido por las células inmunes, incluyendo las células TCD4+ y CD8+ activadas y las células asesinas naturales. El IFN- γ se opondría al efecto mitogénico del estrógeno vía una acción paracrina antiproliferativa. IFN- γ es un activador potente de macrófagos, los que aumentan en líquido peritoneal en la endometriosis, pero no así el IFN- γ . Sin embargo, la expresión mRNA para IFN- γ es mayor en los leucocitos de implantes endometrióticos; produce embriotoxicidad y afecta la movilidad espermática(35).

Por otro lado, los macrófagos segregan el factor de transformación de crecimiento beta (TGF- β) que, vía autocrina/paracrina, juega rol central en los tejidos reproductivos normales. En la endometriosis y en las adherencias intraperitoneales hay más macrófagos con capacidad de expresar exceso de TGF- β , que promueve interacciones célula-célula y célula-matriz(40).

Como resumen de la que llamaría biología molecular de la endometriosis, existe mayor expresión de receptores de estrógeno y progesterona, de citocromoaromatasa P450 (P450arom) en el citoplasma, sintasa del óxido nítrico endotelial, collagenasa intersticial metaloproteínasa matriz-1 mRNA y quimiotaxis de monocitos. Las alteraciones de las citoquinas se reflejan en aumento de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, disminución de IL-13, ninguna variación de IL-2 e IL-8, aumento de TNF α , TNF β y factor de crecimiento del hepatocito.

y como síntesis de la fisiopatología de la endometriosis, diremos que:

- La alteración del peritoneo repercute en la relación de células endometrióticas / respuesta inmune.
- Las sustancias vasoactivas, las citoquinas (interleuquinas y factores de crecimiento) y las hormonas Sexuales alteran la proliferación y diferenciación celular, así como la expresión de de nuevos epítopes intigénicos y moléculas de adherencia celular.
- Son resultados de lo anterior la inflamación y las respuestas inmunes, reparación, fibrosis y adherencias pélvicas, todo favorable a la endometriosis(41,42).

Como factores asociados, se ha encontrado que las mujeres con endometriosis tienen una capacidad de embarazar disminuida, un ciclo menstrual menor de 27 días, una menarquía temprana, el no empleo de anticonceptivos orales, una instrucción mayor de 5 a 10 años, pertenecen a los grupos profesional y administrativo y pareciera disminuir con el uso del dispositivo intrauterino(43).

Líquido peritoneal

El líquido peritoneal se origina principalmente como una exudación del ovario, causada por permeabilidad vascular incrementada, con variación cíclica en volumen y hormonas esteroides, las que siempre son mayores que en el plasma. Contiene grandes cantidades de macrófagos y sus productos de secreción, y tiene una gran área de intercambio con el plasma por medio del peritoneo, el que es muy permeable a las moléculas pequeñas. La endometriosis se asocia con inflamación estéril de grado bajo, mayores concentraciones de macrófagos activados y de muchas de sus secreciones, tales como citoquinas, factores de crecimiento y factores angiogénicos. Las concentraciones de CA-125 y de glicodelinas también están incrementadas, las que son segregadas localmente por las células endometriales. La función de la célula asesina natural (NK) declina, posiblemente mediada por glicodelinas o descamación local de molécula de adherencia intercelular (ICAM)-1. El ovario es también un microambiente específico, con concentraciones de hormonas esteroides 1000 veces mayores en los folículos que en el plasma. Las células endometriales superficialmente implantadas influyen en las concentraciones de líquido peritoneal, de manera que es el ambiente local, más que las diferencias celulares inherentes, lo que podría explicar las diferencias entre la endometriosis superficial y el endometrio eutópico. Los implantes endometriales superficiales son regulados por factores del líquido peritoneal, mientras que la endometriosis profunda y la endometriosis ovárica quística son influenciadas por factores sanguíneos y/u ováricos. El tipo de lesión celular, los ambientes hereditario e inmunológico y las concentraciones hormonales locales en el ovario y el líquido peritoneal, decidirán la expresión como endometriosis ovárica quística, endoinetriosis profunda o adenomiosis externa, y si lo último se asocia con adherencias(44).

Las inhibinas A y B y la activina A son factores de crecimiento que juegan roles autocrino/paracrino locales en los tejidos reproductivos. El tejido peritoneal y las Células endometrióticas cultivadas expresan receptores mRNA de inhibina a-, activina bA-, de subunidades bB y de activina. En mujeres sanas, las concentraciones de



inhibina A y B y de activina A en líquido peritoneal son significativamente mayores que en el suero ($P < 0,001$), en ambas fases del ciclo(45).

El líquido folicular de mujeres con endometriosis induce mayor proliferación celular que el líquido folicular de mujeres sin endometriosis ($P < 0,05$), lo que puede indicar que el contenido del líquido folicular puede contribuir a promover los factores de crecimiento en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis(46).

HISTOPATOLOGÍA

El estudio histopatológico muestra que las lesiones endometriósicas son consistentes con glándulas endometriales o estructuras similares, mostrando características proliferativas o secretoras, que contienen estroma, y en las que se observa hemorragia. Contienen receptores mRNA para hCG/LH y disminución de los receptores de estrógenos. Como tal, la endometriosis está conformada por lesiones típicamente hemorrágicas, que ocasionan reacción inflamatoria, fibrosis, adherencias y formación de endometrioma(47).

Alrededor de la mitad de las lesiones endometriósicas, especialmente los quistes endometriósicos ováricos, no demuestran modificaciones cíclicas, algunas tienen proliferación autónoma y otras características degenerativas y regresivas(48).

Recientemente, Donnez y Nisolle(49), al estudiar histológicamente especímenes de biopsia obtenidos por laparoscopia, han postulado que la endometriosis peritoneal, la endometriosis ovárica y los nódulos adenomiósicos del septo rectovaginal son tres entidades diferentes. Indican que existe similitud entre el endometrio eutópico y las lesiones peritoneales, sugestivas de que estas lesiones representan el primer estadio de la implantación temprana de las glándulas y el estroma endometriales. Después de descamación parcial, las lesiones rojas vuelven a crecer constantemente. La descamación induce una reacción inflamatoria que provoca escarificación, y las lesiones se vuelven negras. La fibrosis subsecuente origina áreas de opacificación blanca que son inactivas.

La patogénesis del endometrioma es motivo de controversia. Aunque hay consenso en la teoría de la invaginación, hay aún contradicción entre la teoría de la implantación y la teoría de la metaplasia. Los autores demostraron que el mesotelio que cubre el ovario puede invaginarse dentro de la corteza ovárica, empujando hacia adentro los folículos primordiales. La presencia de invaginación mesotelial en continuación con tejido endometriósico sugiere una histogénesis metaplásica para las lesiones endometriósicas ováricas(49). La endometriósica ovárica parece afectar la repuesta folicular a la superovulación y la calidad del oocito, reduciendo la probabilidad de, embarazo(50).

Los nódulos endometriósicos rectovaginales deben ser considerados como adenomiomas, que consisten en músculo liso con epitelio glandular activo y escaso estroma. Los resultados inmuno-histoquímicos muestran una diferenciación pobre e independencia hormonal de estas lesiones e indican una relación cercana con su origen mesodérmico mülleriano(49).

También se ha estudiado las modificaciones morfológicas después del tratamiento por endometriosis. El danazol hace que los focos endometriósicos detengan su proliferación, pero no permitiría una degeneración posterior y, más bien, la recuperación de la enfermedad después de detener el tratamiento. La gestrinona también reabsorbe los implantes endometriósicos al iniciar procesos de involución similares a los de la fase premenstrual del ciclo sexual. Los efectos de los análogos de GnRH (GnRHa) son consecuencia directa del hipoestrogenismo, que resulta en un epitelio proliferativo pobre o inactivo. Se observa marcada involución de las células, alteración de la respiración celular, picnosis nuclear y cariorrexis. Seis meses después se puede ver remanentes de los implantes en la mitad de mujeres estudiadas, 29%, con elementos proliferativos de la enfermedad(48); otro estudio encontró implantes ováricos con endometriosis residual en 97% de los casos tratados(51). Estudios en tercera dimensión muestran un mayor efecto de la terapia sobre el estroma que sobre el epitelio del foco endometriósico, aparentemente por reducción de la vascularización del estroma inducida por el GnRHa, ya que se observa que los vasos se reducen de tamaño(52).

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES

Las lesiones de endometriosis aparecen como implantes incoloros (aparentemente en las mujeres jóvenes) o de color rojo cereza, azul oscuro o negros (en las mujeres mayores de 30 años) o blancos a amarillentos (que representan fibrosis), lesiones que generalmente abultan la serosa. Sin embargo, la lesión no siempre es observable, aún durante la magnificación con laparoscopia. Otras formas de presentación de la endometriosis son los quistes de chocolate y los defectos tipo quemadura o ventana.



La localización de la endometriosis es en los ovarios en 50 a 55%, en los ligamentos anchos (aspecto posterior), en los uterosacros, en los fondos de saco anterior y posterior, en el septo rectovaginal. También en la serosa del útero, del cérvix, vejiga, trompas, Vulva, vagina. Por otro lado, se la ha hallado en el colon sigmoides, en el apéndice, localizaciones que pueden ocasionar íleo; en las cicatrices del abdomen y del ombligo, en el uréter, en el diafragma, pleura, pulmones, bazo, vesícula biliar, riñón.

CLASIFICACIÓN

Ha habido numerosas clasificaciones, tanto descriptivas, como para determinar pronóstico. La más conocida ha sido la de Acosta, una de cuyas variantes es la de la Sociedad Americana de Fertilidad, hoy denominada Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (SAMR). Esta clasificación(53) establece las endometriosis grado 1 ó mínima, grado II ó leve, grado III ó moderada y grado IV ó severa, lo cual está de acuerdo a los siguientes parámetros establecidos por laparoscopia o laparotomía:

- Localización: peritoneal u ovárica; superficial o profunda.
- Tamaño: menor de 1 cm, de 1 a 3 cm, o mayor de 3 cm.
- Obliteración del fondo de saco de Douglas, parcial o total.
- Presencia de adherencias, ováricas o tubáricas, laminares o firmes, que comprometen las estructuras en 1/3, 2/3, ó más de 2/3 del área.

En nuestros casos estudiados por laparoscopia, la tercera parte correspondió a endometriosis míninia, 25% a leve, 23% a moderada y 19% a severa. La localización fue principalmente en el fondo de saco posterior en dos terceras partes de los casos, en ovario derecho en 52%, ovario izquierdo 50%, fondo de saco anterior en 40%, trompas uterinas en 21%, útero 8%(1).

Una razón importante para la clasificación de la SAMR ha sido la posibilidad de predicción de embarazo. Sin embargo, los resultados en fertilidad poscirugía han sido decepcionantes. Así, existe un análisis retrospectivo reciente realizado por ginecólogos de Rochester (Nueva York), Maryland (Baltimore), Standford (California), Houston (Texas), San Antonio (Texas) y Francia. Las pacientes de este estudio multicéntrico internacional recibieron tratamiento médico y/o quirúrgico, de la mayor calidad, como podemos observarlo por la importancia de las instituciones involucradas. El análisis mostró que no hubo diferencias significativas en la tasa de embarazos según el estadio de la endometriosis, con ligera declinación de embarazos en el estadio IV, pero sin significación estadística(54).

RIESGO DE CÁNCER EN LA ENDOMETRIOSIS

En un estudio, 54 (24,1%) de 224 cánceres ováricos se asociaron con endometriosis ovárica, 21 de ellos con la endometriosis típica y 33 con la atípica. Se encuentra mayor asociación con los carcinomas de células claras (54%) y los cánceres endometrioides (43%). En los casos estudiados, la endometriosis atípica (carcinomas de células claras, endometrioides, serosos, mucinosos y borderline) tenía contigüidad con tumores epiteliales malignos. Como tal, la endometriosis atípica tiene potencial precanceroso y requiere de seguimiento(55). Otro estudio encontró que la asociación de endometriosis ovárico con cáncer ovárico epitelial era más frecuente en el Japón (14,5%)(56).

En otro estudio en 20,686 mujeres suecas con endometriosis y que fueron seguidas por 11,4 años, el riesgo de cáncer fue 1,2 (95% IC 1,1 a 1,3). Hubo excesos para cáncer de mama (1,3,95% IC 1,1 a 1,4), cáncer de ovario (1,9, IC 1,3 a 2,8) y malignidades hematopoyéticas (1,4, IC 1,0 a 1,8). El riesgo de cáncer ovárico fue elevado en la endometriosis ovárica de larga data. El riesgo de cáncer de endometrio no varió, mientras que el de cáncer de cérvix fue menor (0,7, IC 0,4 a 1,3)(57).

SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología consiste principalmente en dismenorrea progresiva y dispareunia, dolor rectal al defecar y tenesmo, dificultades intestinales durante las menstruaciones, disuria y hematuria, sangrado premenstrual, menorragia, infertilidad, anovulación, síndrome del folículo no roto luteinizado, ovarios grandes y dolorosos, Otero fijo, nódulos en uterosacros.

La infertilidad tiene una prevalencia de 30 a 40%, aumentando el riesgo 19,5 veces más. Así también hay aumento de la incidencia del aborto y del aborto recurrente, sin relación con el grado de severidad. Lo anterior se presenta por alteraciones de:



- la función ovárica, por foliculogénesis anormal ocurriendo anovulación, síndrome del folículo no roto luteinizado, aumento de la secreción de prelactina, fase lútea defectuosa, luteólisis causada por las prostaglandinas producidas por los implantes más jóvenes, defectos de la maduración de oocito(58).
- la función tubárica, existiendo disfunción de movilidad de la trompa y de las cilias, por acción de las prostaglandinas; como tal el recojo y transporte del óvulo es defectuoso.
- toxicidad del líquido peritoneal.
- ausencia de la expresión de la integrina b3(59).
- niveles elevados de autoanticuerpos en el suero
- dispareunia y disminución de la frecuencia de coito, con problemas en la penetración.
- la función del espermatozoide, existiendo fagocitosis por los macrófagos activados, así como inactivación por anticuerpos antiespermatozoides
- inhibición de la fertilización y el desarrollo de embrión por las células del estroma endometria y del líquido peritoneal, y alteración de la cávida del huevo mismo(60).
- la implantación, por interferencia de los anticuerpos endometriales.
- abortos espontáneos tempranos, ante la respuesta inmune y por acción de las prostaglandinas.

Sin embargo, hay evidencias recientes que contra dicen la relación causaefecto entre endometriosis e infertilidad. Así, en una revisión de 728 artículos, no se encontró tal asociación, siempre que no se encontró tal asociación, siempre que no hubiera daño tubárico u ovárico(61).

DIAGNÓSTICO

Es interesante conocer que la demora en diagnosticar la endometriosis es de 8 años en Inglaterra de 11,7 años en los EE. UU. de A, dependiendo ello de una referencia tardía por el médico general y de la infrecuencia de la laparoscopia en el diagnóstico definitivo(62).

La presunción diagnóstica de la endometriosis se puede hacer por la historia clínica de dolor pélvico e infertilidad y por los hallazgos del examen pélvico, con retroversión, fijación o lateralización del útero, tumoraciones anexiales o nódulos en fondo de saco, generalmente dolorosos, entre otros.

Para el diagnóstico bioquímico de la endometriosis, la determinación del antígeno CA-125 en plasma al inicio del ciclo menstrual puede ayudar en el diagnóstico de la endometriosis estadio III y IV. El CA-125 sérico podría identificar un subgrupo de pacientes que se puede beneficiar de una laparoscopia temprana(63). Se ha encontrado relación entre la en la endometriosis activa y una relación alta estradiol/progesterona, proteína placentaria 14 baja e interleuquina 10 baja en líquido peritoneal(64). Al anticuerpo IgM anticardiopina (ACL) se le encuentra en todos los estadios. El amiloide A sérico (SAA) se eleva en la endometriosis severa(65).

La ecografía puede dar signos indirectos del proceso inflamatorio, mostrar las desviaciones de los órganos pélvicos, formaciones quísticas de ecolucidez disminuida. Por ecografía transvaginal, los endometriomas ováricos aparecen como tumoraciones bien circunscritas, paredes poco gruesas y lisas, con ecos internos difusos de bajo nivel, reforzamiento posterior y ausencia de características neoplásicas particulares. Los quistes pueden ser unilaterales, bilaterales, uniloculados o multiloculados y con locos hiperecoicos en la pared, lo que se deberá asociar a la sintomatología(66,67).

Aunque no es posible por ecografía caracterizar con precisión las adherencias pélvicas, especialmente las delgadas, se dice que, en la evaluación inicial de la mujer infértil, si la paciente es joven y si la histerosalpingografía y la ecografía transvaginal son negativas, se podría posponer la laparoscopia. Y en parejas con infertilidad masculina severa y en quienes la fertilización in vitro o la inyección intracitoplasmática es el tratamiento de elección, se puede evitar la laparoscopia si la ultrasonografía transvaginal es negativa(68).

Se ha indicado que en la histerosalpingografía se puede observar una apariencia de partículas de vidrio molido, que verificadas por laparoscopia y examen histopatológico representan endometriosis o lesiones inflamatorias, por pérdida de epitelio en proporción al tamaño de las partículas(69).

Las radiografías de intestino, colon y la urografía ayudan a determinar el compromiso de los sistemas intestinal y urinario, hecho importante para el tratamiento y para determinar la técnica operatoria a realizar. La resonancia magnética permite evaluar pacientes con sospecha o diagnóstico de endometriosis, visualizando lugares "ciegos" en pacientes a quienes se les práctica laparoscopia (debajo de adherencias densas y en lugares extraperitoneales) y caracterizando las tumoraciones anexiales; también para evaluar dolor recurrente y/o monitorizar la respuesta al tratamiento(66). La laparoscopia es la única manera de determinar el diagnóstico y la biopsia será de valor.



En nuestros casos, en 33% de los casos tuvimos sospecha clínica, ecográfica o histerosalpingográfica de endometriosis, pero el diagnóstico definitivo fue por laparoscopia.

TRATAMIENTO

Las metas en el tratamiento de la endometriosis se dirige a corregir los siguientes aspectos:

- síntomas: dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia.
- infertilidad
- regresión o eliminación de las lesiones endometriósicas.

En el manejo médico se emplea la medroxiprogesterona 100 mg IM cada semana ó 10 a 30 mg PO por día por dos meses, anticonceptivos orales, metiltestosterona 10 mg PO/día, danazol 200 mg PO cuatro veces por día, gestrinona 2,5 mg dos veces/semana, agonistas de la GnRH. La acción de todos ellos es la disminución de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso ovárico, con supresión de la función ovárica y de la estrogenicidad, tendiendo a suprimir la función endometrial, las lesiones endometriósicas y la sintomatología de la enfermedad. La elección de la terapia de supresión dependerá de la efectividad, la respuesta de la paciente, los efectos colaterales y el costo. Dada la naturaleza crónica y recurrente de la endometriosis, la paciente sintomática probablemente requerirá varias series de terapia médicas durante su vida reproductiva(70).

Con respecto al efecto de las drogas utilizadas en la endometriosis, se ha encontrado citotoxicidad de los macrófagos peritoneales, más en los estadios I y II que en los III y IV, cuando se emplea la indometacina, el danazol y los agonistas de la GnRH.

El danazol actúa directamente sobre los receptores esteroides intracelulares, sin mucha especificidad. Así, tiene acción agonista por los receptores de testosterona y acción agonista-antagonista, es decir, afinidad moderada, por los receptores de progesterona y glicocorticoides. Al unirse a las proteínas ligadoras de esteroides circulantes, el danazol causa que se desplace la testosterona de la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) y el cortisol de la globulina transportadora de cortisol (CBG), lo cual incrementa la testosterona libre(71). Como tal, tiene muchos efectos androgénicos secundarios, como ganancia de peso, hirsutismo y cambios en la voz, algunos de los cuales pueden ser irreversibles. Los agentes progestagénicos resultan en sangrado uterino anormal y retención de líquidos y, tanto los agentes progestagénicos como el danazol tienen efectos adversos sobre el perfil lipídico(72). Así, con el danazol se ha encontrado aumento del colesterol LDL en 36% y disminución del colesterol HDL en 46% y de la lipoproteína (a) en 78%. También habría efectos sobre el metabolismo de la insulina, sobre el sistema de coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, al danazol se le ha encontrado propiedades inmunológicas. Así, los niveles de TNF- α son mayores en mujeres con endometriosis antes que después de tratamiento con danazol, comparado con controles ($P < 0,05$). En un estudio, el danazol redujo los niveles de TNF- α ($P < 0,01$) y sCD8 ($P < 0,001$), esto es, reduce significativamente las anormalidades autoinmunes asociadas a la endometriosis(73).

Como también el danazol tiene efecto directo sobre la esteroidogénesis al inhibir competitivamente varias enzimas, y disminuye a la mitad la respuesta del estradiol a la hMG, pues bloquea los efectos de las gonadotropinas sobre el ovario(71).

La gestrinona actúa como; andrógeno, progestágeno y al antiprogestágeno. Actúa sobre la SHBG en forma similar al danazol, aumentando la testosterona libre. Produce atrofia del endometrio y de las lesiones endometriósicas, especialmente a los 6 meses de tratamiento. Mientras que los progestágenos, el danazol y la gestrinona son efectivos en mejorar la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico ocasionados por la endometriosis, las investigaciones con control de placebo no han mostrado un real beneficio en el tratamiento de la infertilidad(71).

Al administrar agonistas de GnRH (GnRHa), la mayoría de los receptores de GnRH son rápidamente ocupados y subsecuentemente internalizados. Inicialmente esto resulta en una liberación de LH y FSH mayor a la fisiológica, con respuesta asociada de las células blanco de las gonadotropinas y aumento de la producción de esteroides. La exposición continua de los gonadotropos al análogo resulta en inhabilidad para llenar los receptores de GnRH, con disminución gradual de los receptores. Como tal, las células hipofisarias tienen pocos receptores que respondan a la GnRH endógena o al GnRHa, lo que resulta en reducción gradual de la secreción y síntesis de LH y FSH y, secundariamente, a los 7 a 10 días, supresión de la producción esteroide por los ovarios(74).

El empleo de los GnRHa ocasiona inmunomodulación en la endometriosis, existiendo aumento en la cantidad de células matadoras naturales y aumento de la actividad mitogénica del linfocito-T. Ello puede ser un efecto directo del GnRHa o una consecuencia de la depresión de E2 por el GnRHa(75).



La terapia con GnRHa disminuye al activador de plasminógeno (PA) y las actividades de las metaloproteinasas de matriz (MMP), así como disminuye las actividades del inhibidor del activador de plasminógeno (PAD) y al inhibidor de MMP. Esta variación inducida por el GnRHa hacia un fenotipo menos invasivo puede alterar la fibrinólisis y el remodelamiento de la matriz extracelular y consecuentemente jugar un rol en el mecanismo de la reducción en la formación de adherencias por el GnRHa(76).

Así, cuando se ha comparado los resultados a la laparoscopia después de 6 meses de tratamiento no hubo diferencias significativas entre los efectos de GnRHa y danazol, aunque si una reducción de los puntajes de adherencias por el GnRHa(74). En ambos hay reducción de implantes en todos los estadios, hasta alrededor de 80%, y curación clínica aparente en 46% con GnRHa y 34% con danazol(77). El efecto es mayor en la endometriosis peritoneal y superficial ovárica, pero las lesiones de la vejiga y el recto recurren rápidamente y los endometriomas mayores de 3 cm reducen sus márgenes, pero recurren rápidamente luego de la terapia.

Los agonistas de GnRH se asocian con bochornos y pérdida de la densidad mineral ósea. El tratamiento con goserelina, un agonista de la GnRH, induce rápidamente una hipotrofia marcada de la mucosa vaginal, con características similares a la menopausia, mientras que las modificaciones causadas por danazol son más leves, con hipotrofia leve principalmente en la capa intermedia(78). Cuando se emplea agonistas de GnRH, y para evitar la pérdida de mineral óseo, se acostumbra añadir al tratamiento pequeñas dosis de estrógenos, progestágenos o ambos (estradiol + medroxiprogesterona) o tibolona, con la aparente ventaja del último en mejorar los bochornos, prevenir la osteoporosis y no alterar la acción del GnRHa(70,74,79-82).

Crosignani(83) revisó todos los trabajos publicados en la literatura inglesa entre los años 1970 y 1981, sobre el empleo de acetato de medroxiprogesterona (AMP), gestrinona, danazol y agonistas de GnRH en el tratamiento del dolor pélvico en pacientes con endometriosis, encontrando que la frecuencia de dolor pélvico al final del tratamiento (no respondedoras) fue 3% para las tratadas con AMP, 6% para las de gestrinona, 17% para las de danazol y 11% para las de agonistas de GnRH, diferencia sin significancia estadística. Sin embargo, cerca de 50% de las mujeres tuvo recurrencia del dolor pélvico pocos meses después de terminar el tratamiento.

El manejo quirúrgico consiste en la fulguración de las lesiones endometriósicas con pinza bipolar o con láser, lisis de las adherencias y restitución de la función tubárica(84). Aunque no existe aun consenso, se considera que la resección o ablación de los focos de endometriosis mínima y leve mejora la fecundidad en mujeres infértiles y puede ser realizada sin mayor riesgo por los cirujanos laparoscopistas(85). Nosotros practicamos la fulguración de las lesiones endometriósicas y resección de los endometriomas, así como la liberación de adherencias que pudieran impedir la aproximación de la fimbria al ovario, evitando las intervenciones más extensas en el manejo de la infertilidad, para evitar zonas cruentas extensas que permitan la regresión de las adherencias.

Hay actualmente divergencia de opinión sobre el manejo de los endometriomas, pues la técnica empleada ha sido la cistectomía(86). Sin embargo, se considera que al extirpar la cápsula del endometrioma o de focos profundos en el ovario se extirpa a al mismo tiempo importante cantidad de filículos, con las consecuencias ovulatorias consiguientes. Por lo tanto, se recomienda actualmente la fenestración de endometrioma mayor de 3 cm y electrocoagulación por bipolar o láser, habiéndose obtenido embarazos en lapsos más cortos, aunque con tasas de embarazo y recurrencia similares a la cistectomía ovárica(59,87,89). Los casos severos y en donde no hay exigencias de reproducción, se practica remoción más amplias, incluyendo la histerectomía y salpingooforectomía bilateral, recordando que la extirpación de los ovarios en las mujeres adulta jóvenes puede traer las consecuencias derivadas de una menopausia temprana.

La elección del tratamiento varía de institución e institución y de la experiencia del ginecólogo, dependiendo del(90):

- El estadio, de la endometriosis y las metas de tratamiento a corto y largo plazo.
- Si la mujer se presenta a un médico general o un ginecólogo.
- La razón de la consulta, por dolor o por infertilidad.
- La experiencia quirúrgica y el acceso a equipo endoscópico.
- El tipo de seguro de la paciente.
- Los efectos secundarios de la medicación.

Podríamos resumir que los avances en el tratamiento de la endometriosis en los últimos diez años indican que la resección laparoscópica representa la cirugía menos traumática en la endometriosis mínima, leve y aún moderada, pero la laparotomía es necesaria en ciertos casos de endometriosis moderada y en la endometriosis severa sintomática. Es preferible la observación conservadora en las mujeres jóvenes con endometriosis mínima y leve(91). Utilizamos la supresión hormonal con danazol o agonistas de GnRH sólo en la enfermedad severa y/o extensa, antes de realizar fertilización in vitro (FIV) o transferencia intratubárica de gametos (GIFT) en los casos de infertilidad.



En los casos de infertilidad, la endometriosis debe ser tratada tan rápidamente como sea posible, con lapso mínimo entre el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en la mujer mayor y con infertilidad mayor de 6 años. Se emplea clomifeno o gonadotropinas e inseminación intrauterina concomitante(92,93) en la endometriosis mínima y leve, inmediatamente después de la laparoscopia quirúrgica y sin utilizar supresión hormonal, ya que el danazol no tiene beneficio. Sin embargo, también se ha obtenido resultados satisfactorios con el empleo de agonistas de GnRH por 2 a 6 meses antes de usar la superovulación, de manera de prevenir los picos prematuros de LH, así como mejora el número de oocitos recuperados para FIV(59,94). Y se pasa directamente a la FIV y al GIFT ante la falla de otros tratamientos, en los endometriomas mayores de 5 cm, en la edad avanzada, en la infertilidad prolongada y en la infertilidad multifactorial(95,96).

Ni la cirugía ni el tratamiento médico han demostrado mejorar la fertilidad en la enfermedad moderada/severa. La FIV con regulación de supresión prolongada de la hipófisis con GnRHa de acción prolongada después de la corrección quirúrgica ofrece la mayor esperanza en tales casos(97). Aunque existe un potencial reducido de fertilización de los oocitos obtenidos de pacientes con endometriosis severa, sin embargo, el resultado de la FIV-TE no parece ser afectada por aumento en la severidad de la endometriosis(98). Y debido a que existe prevalencia de autoanticuerpos (anticuerpo antinuclear, anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, factor reumatoideo) en pacientes con endometriosis, se propone que la inmunoterapia con corticosteroides pudiera mejorar la tasa de embarazo clínico en pacientes con endometriosis que se someten a FIV-TE, especialmente aquellas pacientes con autoanticuerpos positivos(99).

Para el futuro, el desarrollo de antagonistas de GnRH y de moduladores selectivos de receptores de estrógenos puede refinar las opciones de tratamiento. También existe potencial en la inhibición de la angiogénesis o en la alteración de la adherencia y crecimiento del endometrio ectópico por medio de metaloproteinasas de la matriz e integrinas(17).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco J. Endometriosis. Experiencia en un servicio de infertilidad. En publicación.
2. Lim YT, Kim MR, Jang KW. Deciduosis in the Pregnant women. VI Congres mundial Sur L endométrie, Quebec City, Canada, 1998.
3. Panitza C, Koutisilleris M, Eleftheriou M, ChatziPavlou V, Michalas S. I endometriosis absent before menarche? VI Congres mondia sur I' endométrie Quebec City, Canada, 1998.
4. Laufer MR. Endometriosis in adolescence: epidemiology, investigation and diagnosis. VI Congres mondial sur I endométrie, Quebet, City, Canada, 1998.
5. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997; 10(4): 199-202.
6. Emmert C, Romano D, Riedel HH. Endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescent girls. Arch Gynecol Obstet 1998; 261 (2): 89-93.
7. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. fertil Steril 1997; 68(5): 941-2.
8. Kosugi Y, Elias S, Malinalk LR, Nagala J, Isaka K Takayama M, Simpson JL Biscchoff FZ. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy it endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (4): 792-7.
9. Thomas EJ. Endometriosis is a genetic disease. VI Congres mondial sur L endormétrie, Quebec city, Canada, 1998.
10. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock: A, Thomas EJ Campbell IG. Allelotyping o endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a comom lineage. Cancer Res 1998; 58 (8): 1707-12.
11. Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis. VI Congres mondial sur L endomtrie, Quebec City, Canada, 1998.
11. Eskenazi B, Epidemiology of endometriosis. VI Congres mondial sur I'endometriose, Quebec City, Canada, 1998.
12. Iavorovskaia O, Scott JZ, Guibert LJ. Von Borstel RC. A. corrrrelation between solsr radation and onset of endometriosis. VI Congres mondial sur I endométrie, Quebec City, Canada, 1998.
13. Evers JLH. Pathogenesis and aetiology: questions, questions. En Shaw RW. Endometriosis. Current Understanding and Management Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, pág. 3-15.
14. Dunselman G, Hendrix M, Bouckaerl P, Evers J. Functional aspects of peritoneal macrophages; in endometriosis of women. J Reprod Ferfil 1988; 82: 707-10



15. Dunselman GAJ Peritoneal environment in endometriosis. En: Shaw R. Endometriosis. Current Understanding and Management. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1916, pág. 47-74.
16. Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 511-6.
17. Smith SK. Endometrium Versus endometriosis: a motherchild relationship VI Congreso mundial sur l' endométriose, Quebec City, Canada, 1998.
18. Bruse C, Martinsson G, Lecander I, Fisnu Jonasson A, Bergqvist A, Astedt B In situ localization of t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2 and U-PAR mRNA in endometriotic and endometrial tissue. VI Congreso mundial sur l' endométriose, Quebec City Canada, 1998.
19. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Macrophage scavenger receptor(s) and oxidatively modified proteins endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69(6):1085-91.
20. Dmowski WP, Braun DP. Endometriosis: a systemic disorder associated with immunological dysfunction. VI Congreso mundial sur l' endométriose, Quebec City, Canada, 1998.
21. Barlow DH, Fernández-Shaw S. Immune system. En: Shaw RW. Endometriosis. Current Understanding and Management. Blackwell Science Ltd. Oxford, 1995, pág. 75-94.
22. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis *Fertil Steril* 1998; 61(6): 1042-7.
23. Nakahara K, Saito H, Saito T, Ito M, Ohta N, Takahashi T, Hiroi M. Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies. *Fertil Steril* 1998; 69 (5): 931-5.
24. Lessey BA, Young SL. Integrins and other cell adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 291-9
25. Ota H, Tanaka T. Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23 (5): 485-91.
26. Fujishita A, Nakane PK, Koji T, Masuzaki H, Chavez RO, Yamabe T, Ishimaru T. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization Study. *Fertil Steril* 1997; 67: 856-64.
27. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69 (2): 303-8.
28. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68(5): 912-9.
29. Pellicer A, Valbuena D, Bauset C, Albert C, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular endocrine environment in simulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril* 1998; 69(6):1135-41.
30. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome p450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57 (3): 514-9.
31. Weil SJ, Wang S, Perez MC, Lyttle CR Chemotaxis of macrophages by a peritoneal fluid protein in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 865-9.
32. Olive DL, Arici A. Endometriosis is an inflammatory disorder. VI Congreso mundial sur l' endométriose, Quebec City, Canada, 1998.
33. Garcia Velasco JA, Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 1998; 71(6): 983-93.
34. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1065-72.
35. Taylor RN. Cytokines in endometriosis. *Curso Inmunología en Medicina Reproductiva*. San Francisco, oct. 98.
36. Murphy AA, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16(4): 263-73.
37. Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 71 (6): 1115-8.
38. Odukoya OA, Ajjan R, Lim K, Watson PF, Weetman AP, Cooke ID. The pattern of cytokine mRNA expression fits ovarian endometriomas. *Mol Hum Reprod* 1997; 3 (5): 393-7.



39. Yoshioka H, Harada T, Iwabe E, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, Terakawa N. Menstrual cyclespecific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (5): 1088-94.
40. Dou Q, Williams RS, Chegini N. Inhibition of transforming growth factor -beta 1 alters the growth, anchordependent cell aggregation and integrin mRNA expression in human promonocytes: implications for endometriosis and peritoneal adhesion formation. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 383-91.
41. Corchado A, Hinojosa JC. Ambiente peritoneal: fisiopatogenia de la endometriosis. *Ginecol Obstet Mex.* 1997; 65: 123-5.
42. Ryan IP, Taylor RN. Endometriosis and infertility: new concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(6): 365-71.
43. Castro C. Uma interpretacao psicodinamica da observacao de mulheres estereis com endometriose. *Sao Paulo p.* 390, 1990.
44. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of Peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5): 741-51.
45. Florio P, Luisi S, Vigano P, Busacca M, Fadati M, Cenizzani AR, Petraglia F. Healthy women and patients with endometriosis show high concentrations of inhibin A, inhibin B, and activin A in peritoneal fluid throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1998; 13(9): 2606-11.
40. Bahtiyar MO, Seli E, Oral E, Senturk LM, Zreik TC, Arici A. Follicular fluid of women with endometriosis stimulates the proliferation of endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 1998; 13(12): 3492-5.
47. Brosens I. Endométriosis is a disease because it is bleeding. VI Congrès mondial sur l' endométriose, Quebec City, Canada, 1998.
48. Ochs H, Schweppe KW. Morphology, ultrastructure and receptors in untreated and treated endometriotic implants. En: Shaw RW. *Endometriosis. Current Understanding and Management.* Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, p g. 10-37.
49. Donnez J, Misolle M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. VI Congrès mondial sur l' endometriose, Quebec City, Canada, 1998.
50. Ledger WL. Endometriosis and infertility-A coordinated approach. VI Congrès mondial sur l' endométriose, Quebec City, Canada, 1998.
51. Nissole-Pochet M, Casans-Roux F, Donnez J. Histological Study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988; 49: 423.
52. Donnez J, Nisolle M, casanas-Roux F. Morphology and implant: two-and three-dimensional evaluation. En: Shaw M. *Endometriosis. Current Understanding and Management.* Blackwell Science Ltd., Oxford, 1996, pag. 38-40.
51. Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol clin North Am* 1997; 24(2): 347-59.
54. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC Jr, Canis M, Malinak LR, Shenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicines revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 82-1-9.
55. Fukunaga M, Nomura K, Ishisawa L, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997; 30(3): 249-55.
50. Jimho H, Yoshikawa H, Onda T, Yasugi T, Sakamoto A, Toketani Y. Prevalance of ovarian cancer. *Int Gynaecol Obstet* 1997;59(3): 245-50.
57. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. cancer risk after a hospital discharge diagnostic of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(3):572-9.
58. Kupker W, Schl tze Mosgau A, Diedrich K. Pararine changes in the peritoneal environment of Women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5): 719-23.
59. Ledger WL. infertilidad por endometriosis y fertilización in vitro. Workshop AstraZeneca, Lima, 1999.
60. Furukubo M, Fujino, Umesaki N, Ogita S. Effects of endometrial stromal cells and peritoneal fluid on fertility associated with endometriosis. *Osaka City Med J* 1998; 44(1): 43-54.
61. Ingamells S, Thomas EJ. Infertility and endometriosis. En: Shaw M. *Endometriosis. Curret Understanig and Managamet.* Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, pag. 147-67.
62. Barlow D. Delay in diagnosis of endometriosis. VI Gongres mondial sur l' endometriosis, Quebec City, Canada, 1998.
63. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinyk, MY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detecttion of undometriosis: I meta-analysis. *Fetil Steril* 1998; 70(6): 1101-8.



64. Römer T, Meisel M, Arndt D, Straube W. Estradiol, progesterone, placental Protein 14 and interleukin-6 and -8 in peritoneal fluid as markers of an active endometriose, Quebec City, Canada, 1998.
65. Abrao MS, Podgic, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12(11): 2523-7.
66. Ascher SM. Imaging in diagnosis and-follow-up of endometriosis. VI Congrès mondial sur l' endometriose, Quebec City, Canada,1998. .
67. Patel MD, Feldstein VA, chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 1999; 214 (3): 739-4,5.
68. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, clasen K, Devroey P The role of Transvaginal ultrasonography in the detection of pelvi pathologies in the Infertility workup. *Human Reprod* 1998; 13(2): 330-3.
69. Sawada T, Koruki J. Yoshimura Y, Kawakami S. "Crushed glass" appearance of particles observed in roentgenograms after hysterosalpingography as indicator of pelvic abnormalities. *Fertil Steril* 1997; 68(6):1075-8.
70. Moghissi KS. GnRH I Analogues. the State of the Art 1993. The parthenon Publishing Group. Carnforth UK, 1993, p g. 51.
71. Lindsay FC. Medical and endocrine modulatory treatment. En: Shaw RW. *Endometriosis Current Understanding and Management*. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, p g. 187-205.
72. Donnez J. Today's Treatments: Medical al, surgical and in partnership. VI Congrès mondial sue l endometriose, Quebec City, Canada, 1998.
73. Matalliotakis I, Neonaki M, Zolindaki A, Hassan E, Georgoulas V, Koumantakis E, changes in immunologic variables (TNF-a, sCD8 and sD4) during danazol Treatment in patients with endometriosis. *Int J Fertil Womes Med* 1997; 42(3): 211-4.
74. Shaw RW Evaluation of treatment with gonadotrophin-releasing hormne analogues. En: Shaw RW. *Endometriosis. Current Understanding and Management*. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, p g. 206-34.
75. HSu CC, Lin YS, Wang, ST, Huang KE. Immunomodulatiuon in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol* 1997; 89(6): 993-8.
76. Shape-Timms KL, Zimmer RL, Jolliff WJ, Wright JA, Nothnik WB, Curry TE. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their hibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a-regulated mechanisms reduncing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 916-23.
77. Shaw RW. An open randomised Comparative Study of the effect of goserelin and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertol Steril* 1992; 58: 265-72.
78. Fedele I, Marchini M, Bianchi S, Tozzi L, Mezzopane R, Zanotti F. Three months therapy for endometriosis with a GhRH agonist and danazol: structural and ultrastructural aspects of vaginal mucuosa. En Lunenfeld B: *GnRH Analogues. The State of the Art* 1993. The Parthenon Publishing Group. Carnforth, UK, 1993, p g. 51.
79. Agarwal S, Hamrang C, Henzl M, Judd H. Nafarelin. Vs Leuprodile acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor sympoms. Nafarelin Study Group. *J Reprod Med* 1997; 42 (7): 413-23.
80. Bergqvist A, Jacobson J, Harris S. A double-blind randomized Study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(3): 187-94.
81. Hornstein MD, Surrey ES, Weisherg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 16-24.
82. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A. Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic Symptoms induce by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1997 Jan; 67(1): 40-5.
83. Crosignani PG. The efficacy of medroxyprogeterone acelate, gestrinone, danazol and gonadotropin releasing hormone, agonist in the treatment of pelvic pain for endometriosis: a quantitative review of literature. En: Lunenfeld B. *GnRH Analogues. The State of the Art* 1993. The Parthenon Publishing Group. Carnfoth, UK, 1993, p g. 50.
84. Collins J. Endometriosis management: past, present and future. VI Congrès mondial Sur l endom rtriose Quebec City, Canada, 1998.
85. Maheux R, Marcoux S, B rube S. should you treat minimal/mild endometriosis? en kempers RD, cohen J, Haney AF, younger JB. *fertility and Reproductive Medicine*. Elseviers Science BV, Amsterdam, 1998, p g. 359-08.
86. Bereta P, chezzi F, Busacca M, Marconi D, Calia C Zupi E, Franchi M. A randomized trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage-coagulation. VI Congrès mondial sur l endomtriose, Quebec City, Canada, 1998.



87. Heminings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70(3): 527-29.
88. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Long term follow up of Surgical treatment of endometriomas: fenestration versus cystectomy. VI Congres mondial sur L endométrieuse, Quebec City, Canada, 1998.
89. Barlow D. Today's treatments: how do you choose? VI congres mondial Sur l' endométrieuse, Quebec City, Canada, 1998.
90. Nisolle M, Donnez J. Conservative laparoscopy treatment of ovarian endometriosis. En: Shaw RW. Endometriosis. Current Understanding and Management. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, pág. 237-47.
91. Schweppe RW. Three phase therapy is the best treatment. VI Congres mondial sur l' endométrieuse, Quebec-City, Canada, 1998.
92. Karaback O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S,. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(1): 38-42
93. Nuojua Huttunen S, Tomás C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 698-703.
94. Murphy AA. Severe endometriosis and the infertile patient. Course VII. Reproductive Medicine at the End of the Century. San Francisco, CA, 1998.
95. Adamson GD Treatment of endometriosis-associated infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(3): 263-71.
96. Amso NN. Role of assted reproduction in endometriosis En: Shaw RW. Endometriosis Curred Undersrandig and Managemet. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995, pág. 282-95.
97. Ledge - WL . Endometriosis and infertility: an integrated approach. *Int J Gynaecol Obtet* 1999; 64 Suppl 1: S33-40.
98. Pal L. Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assit Reprod Genet* 1998; 15(1): 27-31
99. Kim CH, Chae HD, Kang BM Chang YS, Mok JE. The immunotherapy during in vitro fertization and ambryo transfer cycles in infertile patients with endometriosis. *J Obstet Gyneacol Res* 1997; 23(5): 463-70.0