

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

COLEGIO DE POSGRADOS

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE MASAS
PÉLVICAS**

José Renato Romero Aguilar

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Quito, noviembre de 2013

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

Autor: JOSÉ RENATO ROMERO AGUILAR

Dr. Juan Francisco Fierro Renoy
Director del programa de Postgrados en
Especialidades Médicas

Dr. Rubén Bucheli Terán
Director del Postgrado de Ginecología y
Obstetricia

Dr. Gonzalo Mantilla Cabeza de Vaca
Decano del Colegio de Ciencias de la Salud
USFQ

Dr. Víctor Viteri Breedy
Decano del Colegio de Postgrados

Quito, octubre de 2013

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Nombre: José Renato Romero Aguilar

C. I.: 0703727719

Fecha: 12/20/2013

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

COLEGIO DE POSTGRADOS

Publicaciones

Romero R, Madera C, Bucheli R. Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de masas pélvicas. Revista Cambios 2011; 11:39-43.

Romero R, Bucheli R. Endometriosis: diagnóstico y manejo actual. Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia (in press).

Exposiciones

Curso de Actualización Materno Infantil. Conferencia: El aborto inseguro, una causa de muerte materna. Quito, 18 al 28 de junio del 2012.

Curso de Actualización Materno Infantil. Conferencia: VIH en la embarazada, prevención y control. Quito, 18 al 28 de junio del 2012.

Autor

JOSÉ RENATO ROMERO AGUILAR

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Quito, octubre del 2013

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE MASAS PÉLVICAS

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existe discrepancia en relación a la utilidad de la ecografía al momento de diagnosticar tempranamente patologías neoplásicas, principalmente del ovario, ya que estas neoplasias, detectadas en sus estadios iniciales tienen un mejor pronóstico. Con este propósito se han realizado varios estudios para la generación de índices que pretenden unificar criterios para aproximarse a la detección de tumores malignos pélvicos, sin embargo al existir divergencia entre ellos, en este trabajo se han reunido los criterios de mayor significancia estadística, con el fin de alcanzar el objetivo de diagnóstico temprano de tumores pélvicos malignos.

ENDOMETRIOSIS DIAGNÓSTICO Y MANEJO ACTUAL

JUSTIFICACIÓN

La endometriosis es una de las patologías mayormente responsable de dolor pélvico en la mujer, sin embargo, es en ocasiones no diagnosticada, al darse prioridad a otras patologías, por lo que las pacientes reciben únicamente tratamientos temporales para su sintomatología, sin atacar directamente a la causa. Así con este trabajo pretendo hacer una recopilación de la mayor cantidad de evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis así como puntos importantes del diagnóstico diferencial con el fin de mejorar la calidad de vida de las mujeres que sufren esta patología.

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE MASAS PÉLVICAS

RESUMEN

En la evaluación de pacientes con una masa pélvica la ecografía es la herramienta diagnóstica de elección por vía transabdominal como transvaginal. Esta última ha reportado resultados de mayor precisión.

Los hallazgos ecográficos aportan datos relevantes para sospechar la benignidad o malignidad de la masa. Es posible precisar el tamaño, consistencia, contorno, relaciones anatómicas y condiciones asociadas como ascitis o lesiones metastásicas. La ecografía doppler color, el estudio de las resistencias vasculares en asociación con marcadores bioquímicos afinan la probabilidad diagnóstica de la masa pélvica.

La información obtenida por ecografía es útil para tomar decisiones oportunas en torno a la necesidad o no de una intervención quirúrgica inmediata o programada.

ENDOMETRIOSIS DIAGNÓSTICO Y MANEJO ACTUAL

RESUMEN

La endometriosis es una patología frecuente en la consulta de Ginecología, el síntoma cardinal por el que acude la paciente es el dolor pélvico y la infertilidad. Desde allí parte un complejo diagnóstico que se basa en el estudio de una fisiopatología poco clara, representada por síntomas y signos sustentados en imágenes ecográficas diversas que permiten el diagnóstico clínico y que en última instancia se confirman únicamente con laparoscopia. En la actualidad se investigan diversos tratamientos farmacológicos con resultados alentadores.

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE MASAS PÉLVICAS

Dr. Renato Romero A. * Dr. Carlos Madera** Dr. Rubén Bucheli Terán***

*Médico Postgradista Gineco-Obstetricia- USFQ-HCAM

** Médico Tratante del Servicio de Ginecología HCAM

*** Jefe del Servicio de Ginecología- HCAM

RESUMEN

En la evaluación de pacientes una masa pélvica, la ecografía es la herramienta diagnóstica de elección por vía transabdominal como transvaginal, esta última ha reportado resultados de una mayor precisión.

aunque los hallazgos ecográficos con frecuencia no permiten un diagnóstico Los hallazgos ecográficos aportan datos relevantes para sospechar benignidad o malignidad de la masa. Es posible precisar el tamaño, consistencia, contorno, relaciones anatómicas y condiciones asociadas como ascitis o lesiones metastásicas. La ecografía doppler color, el estudio de las resistencias vasculares en asociación con marcadores bioquímicos afinan la probabilidad diagnóstica de una masa pélvica.

La información obtenida por la ecografía es útil para tomar decisiones en torno a la necesidad o no, de una intervención quirúrgica inmediata o programada.

SUMMARY

In the evaluation of patient with pelvic mass, the ultrasound is the choice bayh transabdominal or transvaginal route. Ultrasound transvaginal is main precision. The ultrasound found contribute important dates, in suspect this benign or malignant pelvic mass.

The ultrasound specified size, consistency, environment, anatomic relations, and association with ascites or metastasis. Ultrasound Doppler color, the study of vascular resistency associated with biochemistry markers, improve the probability of diagnostic of pelvic mass.

The ultrasound information useful in decision of surgery or not.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la cuarta causa de muerte por neoplasias en la mujer. El objetivo es el diagnóstico temprano de la enfermedad¹. Son de vital importancia la evaluación por ecografía 2D, 3D, doppler y marcadores tumorales bioquímicos así como el examen físico. El progreso de la ecografía para la detección y diferenciación de masas pélvicas benignas y malignas ofrece la oportunidad de un diagnóstico precoz, en estadios tempranos con el fin de brindar tratamiento oportuno de esta patología.²

La ecografía tiene un papel preponderante para establecer la existencia o no de una masa pélvica toda vez que no siempre podrá ser palpada al momento del examen físico. La ecografía transvaginal tiene una especial ventaja diagnóstica sobre todo en pacientes obesas ha demostrado ser superior a la ecografía transabdominal en la observación de detalles de las masas ováricas y estimación del tamaño de las mismas.¹⁻³ Es importante considerar que el peristaltismo observado en las asas intestinales que aparecen junto a los ovarios ayuda a distinguir entre intestino y una masa pélvica verdadera. Un ciego lleno de heces puede simular una masa anexial de apariencia sólida, al igual que el manto epiplóico o la grasa existente en la región anexial.¹

Lo interesante de la ecografía consiste en que puede aportar información de las masas pélvicas, previa a la presencia de manifestaciones clínicas, con el fin de determinar, a tiempo, lesiones sugestivas de cáncer ovárico.²⁻³

Es de importancia tener claras las características ecográficas de varias patologías ováricas benignas, así por ejemplo, un quiste folicular rara vez supera los 10 cm, es generalmente asintomático, presenta una pared gruesa, simple, y resuelve espontáneamente⁴.

Los quistes de cuerpo lúteo mantienen un tamaño promedio de 17 mm, son casi indetectables hacia las 10 – 13 semanas de gestación a menos que se conviertan en una forma quística que supere los 3 cm de diámetro. Los quistes teca luteínicos son los quistes ováricos funcionales más comunes, desarrollados por sobre estimulación estrogénica.

Dentro de las neoplasias benignas del ovario los cistoadenomas serosos, se presentan como imágenes quísticas de paredes delgadas, que no suelen superar los 6 cm, en ocasiones con presencia de excrescencias.

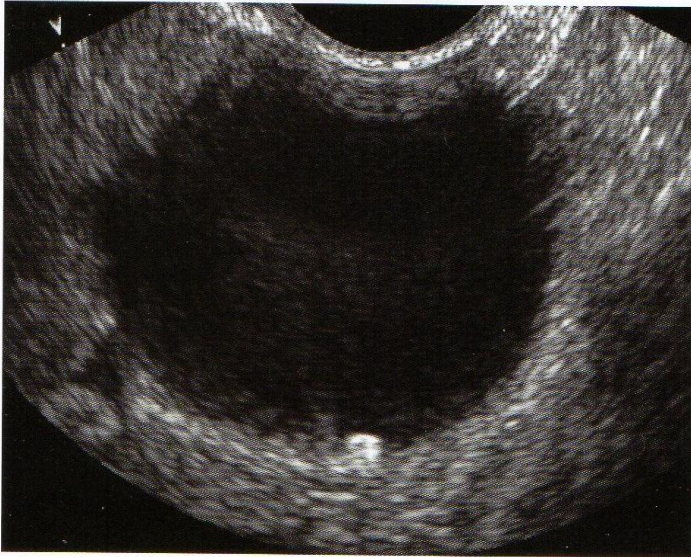


Figura 1. Cistoadenoma seroso.

El útero sirve como punto de referencia para identificar la localización de una masa pélvica. El tamaño de la masa ayuda ocasionalmente en el diagnóstico diferencial; los quistes fisiológicos por ejemplo difícilmente superan los 3 a 5 cm de diámetro.⁴ Hay reportes de estudios en los que solo el 3% de las masas con tamaños inferiores a 5 cm son reportadas como malignas.¹ Otros estudios indican que el límite del volumen ovárico en mujeres premenopáusicas es 20 cm³ y 10 cm³ en postmenopáusicas.

En la evaluación de la patología benigna del ovario se suelen cometer menos errores diagnósticos. En manos expertas, por ejemplo, el endometrioma se diagnostica con una sensibilidad de 77%, teratomas, quistes dermoides e hidrosalpinx 86% y una especificidad para estas patologías entre el 94 – 100%, lo que quiere decir que éstas, difícilmente son interpretadas como malignas, a diferencia de otros procesos inflamatorios como adenofibromas, raros tumores benignos y struma ovárico en los que es más probable el error diagnóstico.¹⁴

En procura de un diagnóstico en estadio temprano para un tratamiento oportuno se empleó como herramienta de screening la ecografía por si sola; sin embargo no ha demostrado tener el valor suficiente para el diagnóstico de malignidad.⁶ El agrupar parámetros ecográficos, flujometría doppler y bioquímicos, para logra el objetivo no alcanzan la sensibilidad y especificidad necesarias, sobre todo en pacientes postmenopáusicas. A pesar de ello, existen varios índices útiles, como el índice morfológico para identificación ecográfica de cáncer de ovario que puede diagnosticar

cáncer de ovario con un puntaje superior a 5, con una sensibilidad del 80%, especificidad de 70% y valor predictivo positivo de 46%.³ (ver tabla1) y el índice de riesgo de malignidad (ver tabla 2).

Tabla 1. Índice Morfológico para identificación ecográfica de cáncer de ovario.

CARACTERÍSTICA DE LA MASA	ÍNDICE MORFOLÓGICO				
	0	1	2	3	
ESTRUCTURA DE LA PARED DEL QUISTE	< 3 mm	>3 mm	proyecciones papilares < 3mm diámetro	proyecciones papilares < 3mm diámetro	Predominantemente sólido
VOLUMEN DEL TUMOR	< 10 cm ³	10 – 50 cm ³	50 – 200 cm ³	200 – 500 cm ³	>500 cm ³
ESTRUCTURA DEL TABIQUE	sin tabiques	tabiques < 3 mm de grosor	Tabiques de 3 – 10 mm de grosor	área sólida > 10 mm de grosor	predominantemente sólido

Tabla 2. Índice de Riesgo de Malignidad.

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS	SCORE 1 (IRM)	SCORE 2 (IRM)
Quiste multilocular	0 = anomalidad ausente	1 = una o ninguna anomalidad
Presencia de áreas sólidas	1 = una anomalidad	4 = dos o más anomalidades
Lesiones bilaterales	3 = dos o más anomalidades	
Presencia de ascitis		
Presencia de metástasis intra abdominales		
Premenopausia		
Postmenopausia		
Nivel de CA 125	U/ml	
Multiplicar el puntaje de las características ecográficas x pre o postmenopausia x CA 125. Valores > a 200 sugieren cáncer de ovario con especificidad de 89%, VPP 80%.		

El antígeno CA-125 pese a estar elevado en varias patologías benignas como malignas, cuando se combina con factores de riesgo familiares, genéticos y examen físico permite aproximar mejor el diagnóstico de una masa pélvica.⁷⁻⁸

La sensibilidad y la especificidad de la ecografía en la detección de masa pélvicas malignas mejoran con la mayor experticia del ecografista, no solo en la valoración de las imágenes sino también en la correlación con las manifestaciones clínicas de la paciente.⁹⁻¹⁴

Una de las características ecográficas a analizar en una masa pélvica es la consistencia quística o sólida . La quística con ausencia de ecos internos que ocasionalmente dan un nivel bajo ecográfico por presencia de sangre proteínas o restos celulares. Por el contrario una masa sólida verdadera proyecta ecos internos. Las masas complejas ofrecen

aparición tanto componentes sólidos como líquidos. Los tabiques internos finos y ecogénicos sugieren la presencia de una neoplasia ovárica epitelial como un cistoadenoma mucinoso.

Las irregularidades y los bordes discontinuos sugieren extensión maligna o rotura de la cápsula. La presencia de excrecencias papilares normalmente apoyan la posibilidad de malignidad.¹⁶

Adicionalmente la ecografía es muy exacta en la detección de líquido peritoneal el cual puede estar asociado con masas anexiales. Aunque se considera dentro de parámetros normales la presencia de 3 a 5 ml de líquido peritoneal, se asocian por lo general con patología, cantidades de líquido superiores a 10 ml. El líquido peritoneal sumado a una masa pélvica aumenta la posibilidad de malignidad.¹

La ETV es usada en situaciones como la evidencia transabdominal de masas pequeñas no claramente identificadas, en la que existan dudas sobre su origen sea este uterino u ovárico o si existe o no torsión, además de una evaluación detallada de su consistencia interna, con particular énfasis en la presencia de increspamientos y tabiques.

Los quistes fisiológicos y los hidrosalpinx son los diagnósticos más frecuentemente encontrados como una masa anexial anecogénica. Los quistes luteínicos usualmente tienen una pared más engrosada que los foliculares y tienden a contener áreas hemorrágicas. En raras ocasiones los quistes paraováricos y de Morgagni pueden imitar a un quiste ovárico. Es importante confirmar la presencia de tejido ovario rodeando al quiste para tener la seguridad de que el mismo pertenece al ovario, aunque en general la gran mayoría de masas quísticas pélvicas tienen un origen ovárico.

El crecimiento agudo de una masa pélvica generalmente se asocia con presencia de una hemorragia interna o congestión venosa por torsión anexial.¹

Algunos quistes dermoides contienen restos celulares, pus, sangre coagulada, líquido proteináceo, cristales de colesterol o material sebáceo en su interior. En muchos quistes el engrosamiento de la pared puede deberse a un proceso inflamatorio, neoplásico o edematoso. En el caso de la endometriosis la presencia de quistes múltiples apoyan su diagnóstico. Un coágulo adherido a la pared de un quiste también puede tener un aspecto irregular. La formación de quistes foliculares ocurre por fallo en la ruptura de un folículo maduro (promedio 15 a 20 mm de diámetro), o por la formación de un coágulo luego de la misma generando un quiste de cuerpo lúteo. El quiste hemorrágico puede disminuir de tamaño en 2 a 3 semanas no así lógicamente, una masa neoplásica, así

mismo, el quiste hemorrágico se presenta asociado a un dolor agudo en caso de ruptura siendo importante diferenciar de un embarazo ectópico, por lo que es adecuado solicitar la cuantificación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana.¹

Los hidosalpinx también asociados a presencia de masas quísticas, se forman por el cierre e inflamación del extremo fimbriado de las trompas uterinas, y ecográficamente se presenta un aspecto fusiforme e inmóvil, lo que nos permite diferenciar de las asas intestinales.

Los endometriomas ubicados fuera del ovario son de difícil ubicación por ecografía, ya que son pequeños (<5 mm), sin embargo a nivel de ovario se pueden identificar aquellos con tamaños mayores a 1-2 cm, como masas quísticas múltiples, con ecos de baja intensidad por la sangre coagulada en su interior teniendo un aspecto de vidrio esmerilado. La ecografía tiene utilidad importante en el seguimiento del tratamiento de la endometriosis.

Los cistoadenomas son el tipo más frecuente de tumores ováricos quísticos, se encuentran con mayor frecuencia en mujeres en edad menopáusica, presentan áreas sólidas e irregulares internas que mientras mayores sean estas, mayor será la posibilidad de malignidad.¹

Las masas mixtas definidas como aquellas que presentan zonas tanto sólidas como líquidas, pueden presentar un contenido sólido y corresponderá a pus, detritus celulares, sebo, material proteináceo o sangre coagulada. Entre las masas pélvicas más comunes tenemos al teratoma quístico benigno o quiste dermoide, que es el tumor de ovario más común en las mujeres en edad fértil, y que pueden estar formados por varios tejidos, como dientes, pelo, piel, grasa etc. Las características ecográficas de los teratomas, son masas con predominio de componente sólido y ecos internos, por la presencia de material graso y/o calcificaciones. Así el quiste dermoide, los endometriomas y el hidrosalpinx son las masas benignas que con mayor facilidad se diagnostican con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 90 y 100%.¹⁸

Otro de los tumores observados dentro de la línea germinal, es el de las células de la granulosa que puede asociarse a pubertad precoz en la infancia e hiperandrogenismo en el adulto suele ser de aspecto complejo con múltiples áreas quísticas dentro de una masa que corresponden a zonas hemorrágicas.

En general las masas pélvicas sólidas son de origen uterino más que del ovario, y justamente, son los miomas uterinos, los tumores benignos más frecuentes que pueden

en ocasiones ser confundidos con masas extrauterinas, cuando son pediculados o se ubican en el ligamento ancho o a nivel del epiplón.

En los últimos años el desarrollo de la ecografía doppler ha dado nuevas luces en la diferenciación de masas pélvicas benignas y malignas, así pues una masa pélvica maligna tiene una menor resistencia al flujo sanguíneo por la neovascularización que presenta ya que ésta es necesaria para la nutrición y el aporte de oxígeno de las células tumorales, además las arteriolas de estos vasos no presentan en su estructura histológica la capa media muscular, lo que permite el aumento del diámetro y la disminución de la resistencia del vaso.¹¹ Este flujo es determinado a través de varios índices como el de pulsatilidad (IP) o el de resistencia (IR),¹⁻⁵⁻⁶ cuyo punto de corte establecido es de 0.4 evidenciándose una mayor probabilidad de malignidad en caso de encontrarse por debajo de este valor.¹⁰ Además algunos estudios sugieren un mayor riesgo de malignidad al observarse una mayor vascularización en la parte central de la masa pélvica.⁵⁻¹⁰

Un aporte adicional al diagnóstico es el uso de la ecografía volumétrica 3D y 4D, especialmente asociada a marcadores bioquímicos.¹⁰

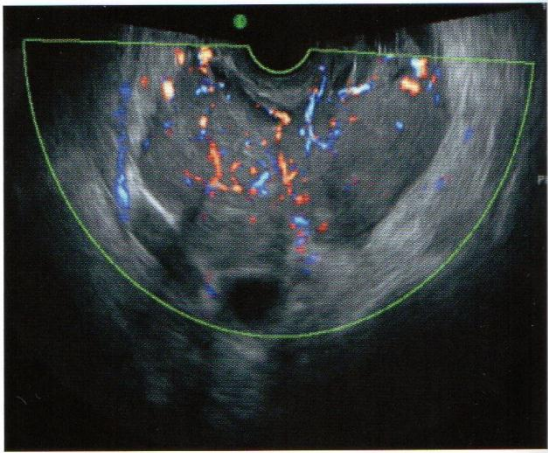


Figura 4. Ecografía doppler de ovario.

Adicionalmente varios estudios han demostrado la utilidad de la medición de la velocidad del flujo venoso en la masa pélvica, la cual se ve aumentada en el caso de las masas malignas en promedio > 10 cm/seg comparada con masas benignas y que la medición de la velocidad del pico sistólico no ofrece una diferencia estadísticamente significativa entre ambas.¹¹⁻¹² Por otra parte la presencia de shunts arteriovenosos que originan una

velocidad de flujo aumentada en el estudio doppler, distribución tortuosa de los vasos que da lugar a un patrón vascular heterogéneo, la presencia del flujo diastólico condicionado por las múltiples áreas de estenosis y vasodilatación que poseen estos vasos, la pérdida de notch o hendidura protodiastólica de la onda de flujo, forman parte de los cambios observados en los vasos neoformados. Así el patrón vascular típico de una tumoración maligna de ovario es aquel que contiene vasos tortuosos, con zonas de estenosis y dilataciones saculares, localizadas de forma desordenada y dispersa dentro de la tumoración.¹² Es importante considerar que existen varias patologías no tumorales asociadas a neovascularización y que deben ser tomadas en cuenta en el diagnóstico diferencial, como son la formación de cuerpo lúteo y en procesos patológicos no tumorales como la formación de granulomas y estados inflamatorios. Las tumoraciones benignas que más frecuentemente causan falsos positivos, por su aspecto heterogéneo o su elevada vascularización, son la formación del cuerpo lúteo y los quistes hemorrágicos, las masas de origen inflamatorio (abscesos tuboovaricos) y quistes dermoides.¹²

La recomendación es utilizar al menos 3 vasos en cada localización (3 a nivel de la pared, 3 en los septos y 3 en las partes sólidas) dependiendo de la morfología de la tumoración. De cada uno de estos vasos anotar el menor IR, el menor IP el mayor PVS (pico de velocidad sistólica) y si dicha onda conserva o ha perdido el notch.¹²⁻¹⁹⁻²⁰

Otra de las alternativas propuestas para la evaluación de una masa pélvica es la aplicación de ecografía con medio de contraste intravenoso. Su utilidad radica en la diferenciación de masas pélvicas benignas y malignas, especialmente en los casos de masas sospechosas de malignidad: presencia de masas sólidas y/o varios quistes en su interior, con neovascularización. No así en masas pélvicas en las que exista una mayor certeza de benignidad, como por ejemplo quistes dermoides en su interior, con neovascularización. No así en masas pélvicas en las que exista una mayor certeza de benignidad, como por ejemplo quistes dermoides o hidrosalpinx.

Otro aporte de la ecografía es decidir la posibilidad de una laparotomía o una laparoscopia, en relación al tamaño de la masa. Aquellas con características benignas y un diámetro menor a 10 cm pueden ser extraídas por laparoscopia.

Siempre cabe la probable necesidad de convertir una cirugía laparoscópica a una laparotomía.²¹⁻²²

BIBLIOGRAFIA

1. Fleischer C. Arthur, MD; *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*, sexta edición, The Mc Graw-Hill Companies, Madrid España. 2009.
2. Stephen A. Cannistra, M.D; *Cancer of the Ovary*, N Engl J Med 2004;351:2519-29.
3. Agarwal A., Fong Y F *Cutaneous endometriosis* Singapore Med J 2008; 49(9) : 704.
4. Vercellini Paolo MD; Somigliana Edgardo, MD, PhD; Daguati Raffaella, MD, PhD; Viganò Paola, PhD; Meroni Francesca, MD; Pier Giorgio Crosignani, MD *Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence* Am J Obstet Gynecol 2008;198:504.e1-504.e5.
5. Meredith Susanna M., MD; Sanchez-Ramos Luis, MD;. Kaunitz Andrew M, MD. *Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis* Am J Obstet Gynecol 2009;201:107.e1-6.
6. Bulun Serdar E., M.D. *Endometriosis* N Engl J Med 2009;360:268-79.
7. Fraser Ian S. *Mysteries of endometriosis pain: Chien-Tien Hsu Memorial Lecture 2009* J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 36, No. 1: 1–10, February 2010.
8. Darai Emile, Marc Bazotb, Roman Rouziera, Sydney Houryc and Gil Dubernard *Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis* Curr Opin Obstet Gynecol 19:308–313. 2007
9. Moore J, Copley S., Morris J, Lindsell D, Golding S. Kennedy S. *A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis* Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 630–634
10. Nisolle Michelle, *Ovarian endometriosis and peritoneal endometriosis: are they different entities from a fertility perspective?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2002, 14:283-288.
11. Van Holsbeke C. Van Calster B. Guerriero S. Savelli I., Paladini D., Lissoni, A. Czekierdowski A, Fischerova D. Zhang J. Mestdagh G, Testa C. Bourne T. Valentin I and Timmerman D. *endometriomas: their ultrasound characteristics* ultrasound obstet gynecol 2010; 35: 730–740.
12. Bedaiwy Mohamed A., Falcone Tommaso *Laboratory testing for endometriosis* Clinica Chimica Acta 2004 340 41–56.
13. Channabasavaiah Anitha, Vempilly Joseph, *Thoracic Endometriosis Medicine* Volume 89, Number 3, May 2010.
14. De Hondt Annemieke, Meuleman Christel, Tomassetti Carla, Peeraer Karen, D'Hooghe Thomas M. *Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2006, 18:374–379.
15. Camanni Marco, Delpiano Elena M., Bonino Luca, Deltetto Francesco; *Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2010, 22:309–314.

16. Templeman Claire, Md Adolescent Endometriosis *Obstet Gynecol Clin n am* 36 (2009) 177–185.
17. Tavmergen Erol, Ulukus Murat and Ege Nazan Goker Tavmergen, before IVF in women with endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:284–288.
18. Olive David L, M.D. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Endometriosis *N Engl J Med* 2008;359:1136-42.
19. Wiegand Kimberly C. B.Sc., Sohrab P. Shah, Ph.D., Osama M. Al-Agha, M.D., Yongjun Zhao, D.V.M., Kane Tse, B.Sc. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas *N Engl J Med* 2010;363:1532-43.
20. Ball Elizabeth, Byrne Hugh, Colin Davis; The value of two-step operative laparoscopy with interval pituitary suppression in the treatment of infertility caused by severe endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:303–307.
21. Zhu W, Tan Z, Fu Z, et al. Repeat transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma in infertile women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:61.e1-6.
22. Colette Sebastien, Jacques Donnez Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment? *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011, 2:309–314.

ENDOMETRIOSIS: DIAGNOSTICO Y MANEJO ACTUAL

Dr. Renato Romero A. *

Dr. Rubén Buchelli T. **

RESUMEN

La endometriosis es una patología frecuente en la consulta de Ginecología, el síntoma cardinal por el que acude la paciente es el dolor pélvico y la infertilidad. Desde allí parte un complejo diagnóstico que se basa en el estudio de una fisiopatología poco clara, representada por síntomas y signos sustentados en imágenes ecográficas diversas que permiten el diagnóstico clínico y que en última instancia se confirman únicamente con laparoscopia. En la actualidad se investigan diversos tratamientos farmacológicos con resultados alentadores.

INTRODUCCION

La endometriosis descrita como la presencia de tejido endometrial fuera del útero, aparece entre el 10 al 15% de la población general y en alrededor del 35 al 50% de mujeres con dolor pélvico e infertilidad.¹⁻²

Es una enfermedad de variada presentación clínica, con una fisiopatología no del todo clara, basada en las teorías descritas por

ABSTRAC

Endometriosis is the gynecology pathology more diagnostic in the actuality, still for that complexity, being the reason of consult, associate to pelvic pain and infertility. This a disease with fisiopatology few clear, with several clinics feature and ecographics image for diagnostic, that is confirm only for laparoscopic surgery. In the actuality are investigate several treatment farmacologys with encouraging results.

Sampson desde hace ya casi un siglo.³

FISIOPATOLOGIA

En la actualidad se consideran los criterios de Sampson, quien habla de la menstruación retrógrada, metaplasia celómica, la cual se ve fundamentada por la existencia de mujeres premenárgicas con focos endometrósicos, así como la diseminación hemática o linfática³, además está claramente demostrado que un mayor tiempo de exposición de los tejidos abdominales a tejido endometrial ectópico favorece esta condición, así quien presenta una menarquia y/o dismenorrea temprana

tendrá mayor riesgo de endometriosis.¹ Según algunos autores en la génesis de la endometriosis existen alteraciones de la inmunidad mediada por células, lo cual no permite a los macrófagos peritoneales una correcta limpieza del tejido endometrial, así mismo se ha observado una mayor asociación de endometriosis y enfermedades autoinmunes⁴⁻⁵

El tejido endometrial de las mujeres con endometriosis es menos capaz de fomentar la apoptosis celular, tiene mayor actividad de metaloproteinasas teniendo mayor capacidad invasora. Además aumenta la producción de factor de crecimiento vascular y otras citocinas, así como el número de receptores para progesterona, todo lo cual favorece la neoangiogénesis endometrial.³⁻²⁰

Cabe mencionar que existen importantes diferencias entre el tejido endometrial normal, el endometrio de una mujer con endometriosis y el endometrio ectópico; así el endometrio normal no presenta aromatasa con reducida capacidad de síntesis de estrógenos, y síntesis baja de prostaglandina E2 (PGE2), ya que los estrógenos potencian su formación. El endometrio normal de una mujer con endometriosis presenta actividad leve de aromatasa aumentando de forma moderada la cantidad de estrógenos y de PGE2 generando esta última el proceso inflamatorio y dolor pélvico. El endometrio ectópico presenta una actividad de aromatasa incrementada y ausencia de la enzima 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, con lo cual no se produce la degradación de los estrógenos provocándose un incremento final de los mismos y PGE2.⁶

DIAGNÓSTICO

En cuanto a la presentación clínica de la enfermedad sabemos que manifiesta varios grados de variabilidad; en la edad de presentación, tipos de severidad del dolor, afectación local y a distancia, coexistencia con otras patologías, respuesta al tratamiento y su recurrencia, aunque clásicamente se describe con dispareunia sobre todo a la penetración profunda, dismenorrea por lo general secundaria, que se manifiesta como dolor en hipogastrio tipo retortijón en ocasiones irradiado a la región lumbar baja, muslo, ingle u ombligo, acompañada en el 71% de casos de meteorismo; dolor abdominal secundario a movimientos intestinales, el cual se ve aliviado en pacientes con síndrome de intestino irritable al momento de presentarse motilidad intestinal. Así mismo en ocasiones se presenta con sangrado uterino abundante, además de ser causa importante de infertilidad.⁷

Es importante mencionar que estudios actuales demuestran que el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis a diferencia de mujeres sin la enfermedad, presenta en su capa funcional fibras nerviosas desmielinizadas y delgadas las cuales podrían identificarse en estudios histopatológicos como diagnóstico de endometriosis.⁷

Dentro del diagnóstico de la endometriosis, se ha encontrado en constante evolución diversos sistemas de clasificación de la misma, con el fin de tener una aproximación diagnóstica y terapéutica más adecuada, así se continua manteniendo la clasificación

de la Sociedad Americana de Fertilidad y adicionalmente se ha creado una nueva forma de valorar la probabilidad de embarazo denominada índice de fertilidad de la endometriosis (EFI).⁸ La ecografía vaginal en mayor medida que la abdominal aporta importantes hallazgos en el diagnóstico de la endometriosis.⁹⁻²⁰

Clásicamente un endometrioma se presenta a la ecografía como un quiste unilocular, con aspecto de vidrio esmerilado, este dato ha sido reportado con una sensibilidad del 73%, especificidad del 94% y Valor predictivo positivo de 75.8%¹⁵ (figura 1).

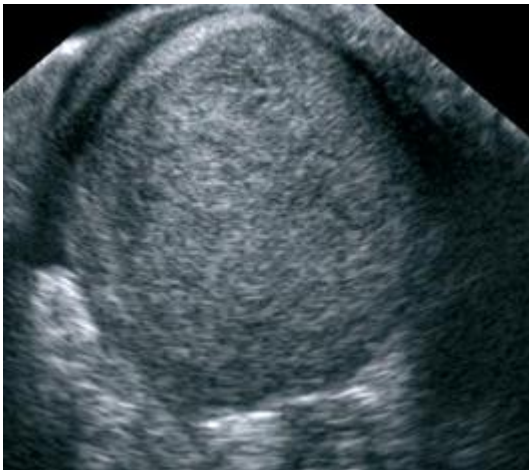


Fig. 1 endometrioma ovárico.

Estos hallazgos se refieren principalmente a la endometriosis ovárica ya que es de difícil diagnóstico ecográfico lesiones en sitios extragonadales.¹⁰ Sumado a esto si tenemos una paciente premenopausica, presencia de 1 a 4 quistes y ausencia de flujo doppler o papilas, se incrementa la posibilidad de endometriosis, así estas características ecográficas en una paciente postmenopausica, se

asocian en muchas ocasiones con procesos malignos.¹¹⁻³³

Cabe mencionar que los sitios anatómicos de mayor afectación son los ovarios, peritoneo, ligamentos uterinos, siendo menos comunes y de mayor dificultad de observación a la ecografía, vagina, vejiga y tracto digestivo, así mismo se ha reportado en algunos estudios la utilidad de la ecografía transvaginal, principalmente en la observación de focos endometriósicos en ligamentos uterosacros y vejiga.¹¹

Entre los marcadores de laboratorio más utilizados tenemos el CA-125, una glucoproteína de 200.000 kd que se eleva en sangre, en muchas patologías ginecológicas tanto benignas como malignas, el cual ha demostrado poca utilidad en el diagnóstico de la enfermedad con una sensibilidad del 50% y especificidad del 72% en varios estudios realizados, pero que podría ser usado como evaluador del seguimiento de las pacientes con endometriosis, así se ha evidenciado en algunos estudios que el CA-125 se mantiene sobre 16 U/ml y sin modificaciones importantes en pacientes que reciben tratamiento quirúrgico a diferencia de las pacientes que logran embarazarse en quienes existe una disminución significativa de este marcador. Podría ser de utilidad en pacientes que presentan valores iniciales elevados, con el propósito de evaluar la respuesta al tratamiento. Existen otros marcadores investigados en la endometriosis como CA 19-9, IL-6, IL-1, ICAM-1 que sin embargo muestran una sensibilidad y especificidad menor que el CA 125 aun siendo usados en combinación con el mismo.¹²

ENDOMETRIOSIS EXTRAPÉLVICA

Si bien es cierto que los focos endometriósicos fuera de la pelvis son raros, vale la pena su consideración, ya que son observados en cicatrices de heridas anteriores, en ombligo, región inguinal y asociados a dolor cíclico, y no es raro el desarrollo de endometriosis espontánea sobre todo a nivel inguinal, o incluso se han reportado casos de sangrado umbilical, cuya explicación sería la falta de obliteración completa del conducto onfalomesentérico. El tratamiento de esta condición es quirúrgico y la extirpación completa de estos focos evita en todos los casos la recurrencia.³ También existen reportes en la literatura de focos endometriósicos torácicos, que se manifiestan clínicamente con un cuadro de hemotorax, y/o neumotórax, observado sobre todo en pacientes sobre los 30 años de edad, además de hemoptisis, principalmente en mujeres antes de los 30 años, cuyo mecanismo al parecer sería la infiltración del diafragma por tejido endometrial seguido por perforación del mismo.¹³ Cabe mencionar que otro de los sitios afectados aunque en el 0.3 al 5% de los casos pero con complicaciones severas es el aparato urinario y principalmente el uréter que en sus formas más raras termina afectando su capa muscular.

INFERTILIDAD

La endometriosis está justificada en pacientes con cuadros de subfertilidad ya que ellas presentan

una mayor tasa de endometriosis, así mismo el tratamiento de la endometriosis ha demostrado mejorar la tasa de embarazos especialmente en endometriosis grado 1 y 2, ya que en pacientes con endometriosis grado 3 o 4 más bien podría ser de mayor utilidad alguna de las técnicas de reproducción asistida conocidas.¹⁴⁻¹⁵ El mecanismo exacto por el cual se produce la infertilidad actualmente se desconoce sin embargo se ha descrito la presencia de adherencias que bloquean la captación del ovulo y dificultan el transporte tubario en endometriosis grado 3 y 4, mientras que en endometriosis grado 1 y 2 se han encontrado al parecer mecanismos inmunológicos implicados con niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-1 y TNF alfa tanto en líquido peritoneal, líquido folicular como en células de la granulosa de mujeres con endometriosis.⁴ Esta última tiene la capacidad de disminuir la motilidad y aumentar la fagocitosis de los espermatozoides, así como favorecer la implantación de los focos endometriales ectópicos, demostrado in vitro por la adhesión entre células estromales y mesoteliales a la exposición de dosis fisiológicas de TNF alfa.¹⁴ Además existe un aumento de la actividad de linfocitos y macrófagos, anticuerpos IgA, IgG, así como una disminución de la capacidad de ovulación en el síndrome de anovulación por ausencia de ruptura del folículo ovárico¹⁶. Se ha encontrado una disminución de marcadores de receptibilidad endometrial como son, IL-11, HOXA-10, HOXA-11, integrinas y factor inhibidor de leucemia en estas pacientes. También está demostrado que el uso de análogos GNRH previo a inducir la ovulación

para fertilización in vitro mejora notablemente la tasa de embarazo y de implantación especialmente con endometriosis en grados 3 o 4. En pacientes sometidos a fertilización in vitro con endometriosis previa, se ha observado una disminución de la respuesta ovárica a la hiperestimulación.

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD

Luego del tratamiento inicial con laparoscopia se han reportado tasas de recurrencia al año del 10 al 15% y del 40 al 50% a los 5 años.¹⁷ El uso de anticonceptivos orales (ACO) logra reducir la recurrencia de la enfermedad cuando su consumo es superior a los 12 meses sin interrupción.¹⁸

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

Si bien es cierto no es clara aún la fisiopatología de la enfermedad, y a pesar de que la mayoría de casos se presentan como una condición benigna, las investigaciones actuales han determinado que la endometriosis exhibe una falta de control de la proliferación celular, proliferación local con expansión profunda, disturbios en la angiogénesis y en la apoptosis, así como expresión de proto-oncogenes y en ocasiones diseminación a distancia, todo lo cual podría estar en relación con la generación de células neoplásicas.

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por neoplasia en la mujer y dentro de los tipos histológicos epiteliales el más frecuente es el carcinoma seroso (70% de casos), seguido por el carcinoma de células

claras (12% de casos) y el endometriode, estos dos últimos han sido asociados a la endometriosis. El carcinoma de células claras ofrece una tasa de mitosis baja, y no exhibe un cariotipo complejo o inestabilidad cromosómica como el carcinoma seroso, lo que puede contribuir a su disminución de respuesta a la quimioterapia con carboplatino.¹⁹

El gen *ARID1A* es un supresor tumoral cuyas mutaciones se han asociado al cáncer de mama y pulmón, y más actualmente al cáncer de ovario (carcinoma de células claras y endometriode) al encontrarse lesiones endometriósicas adjuntas a las células tumorales, sin embargo aún no está del todo claro la relación fisiopatológica.¹⁹

ADENOMIOSIS

La adenomiosis es la presencia de tejido endometrial dentro del miometrio, por lo que algunos autores la describen como un tipo de endometriosis, vale la pena entonces mencionar, que aquella es una condición muchas veces subdiagnosticada, el diagnóstico definitivo es histopatológico y puede ser local o difusa. La principal manifestación clínica es el dolor pélvico, sin embargo es muy inespecífico y en la mayoría de casos se diagnostica a partir de hallazgos ecográficos como agrandamiento uterino sin presencia de miomas, engrosamiento de las paredes uterinas, lagunas o quistes de varios tamaños en el endometrio, y es la histerectomía el tratamiento definitivo en la actualidad, han demostrado ser efectivos, dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel,

reduciendo la dismenorrea y el flujo menstrual excesivo.¹⁷

En un metanálisis que incorporó a 1895 pacientes de 14 estudios histerectomizadas por cualquier razón, se encontró que la presencia de síntomas de adenomiosis más ecografía positiva, tiene el 68.1% de posibilidades de tener la enfermedad y con ecografía negativa, únicamente el 10%.¹⁷

OPCIONES TERAPEUTICAS

En general en el manejo clínico clásico de la endometriosis se han utilizado varios compuestos farmacológicos, como progestágenos, andrógenos, análogos de la GnRH, anticonceptivos orales, antiinflamatorios; surgiendo en los últimos años nuevas alternativas que se encuentran en estudio como moduladores de los receptores de progesterona, moduladores de citosinas, inhibidores de la aromatasa, entre otros. Han demostrado su utilidad el uso de análogos de la GNRH, básicamente el acetato de leuprolide, que al iniciar el tratamiento generan un aumento de la producción y liberación de gonadotropinas seguido por una supresión profunda de la misma con lo cual el tejido endometriósico pierde su capacidad de desarrollarse, reduciendo significativamente el dolor pélvico y la dismenorrea.¹⁸ El tratamiento debe ser al menos por 6 meses y tanto en revisiones sistemáticas como en estudios aleatorizados y no aleatorizados no se han reportado casos de embarazos múltiples, ectópicos o anomalías congénitas con el uso de análogos de la GnRH.¹⁷

El tratamiento con análogos de la GnRH por un periodo de 6 meses luego de tratamiento laparoscópico y la realización de una nueva laparoscopia (second Look laparoscópico) ha demostrado disminuir la gravedad de la enfermedad, aumentando la posibilidad de alcanzar el embarazo.²⁰

No existe diferencia estadística entre el alivio de los síntomas de la endometriosis si usamos leuprolide o progesterona, siempre y cuando su uso sea al menos por 6 meses luego de tratamiento quirúrgico laparoscópico.²¹

Si bien es cierto que lo más importante es aplicar un tratamiento a la enfermedad de base no es menos importante el tratamiento de la sintomatología de la enfermedad, como por ejemplo la dismenorrea que responde de forma favorable a los diferentes antiinflamatorios no esteroideos, ya que es justamente el aumento de la síntesis de prostaglandinas el causante del dolor pélvico.

Las investigaciones se han acentuado en torno al uso de inhibidores de la aromatasa, siendo esta una enzima que cataliza la formación de estrógenos a partir de andrógenos en tejidos como el ovario, placenta, tejido graso, cerebro y hueso, además de estar presente en el tejido endometrial ectópico a diferencia del endometrio normal, formando un círculo vicioso en el que la aromatasa cataliza la síntesis de estrógenos, los cuales activan a la cox-2, de modo que se sintetiza prostaglandina E2, la cual estimula la activación de la aromatasa. sin embargo aún no existe suficiente evidencia de su utilidad clínica.^{22- 35}

La laparoscopia ha resultado útil en el tratamiento con cauterización de los focos endometriósicos sin embargo, existen reportes de que este procedimiento también disminuye la reserva ovárica y su vascularización, existiendo pocos casos reportados de falla ovárica quirúrgica y existe controversia en relación a este tema. Vale la pena mencionar que durante el tratamiento laparoscópico se debe realizar no solamente el drenaje y coagulación de endometriomas ováricos sino la remoción completa del mismo, más aún si el tamaño de los mismos supera los 4 cm, para que el procedimiento sea efectivo. Así mismo las lesiones endometriósicas observadas por laparoscopia se clasifican como negras o azuladas debido a la presencia de productos de la degradación sanguínea, como glándulas y detritus celulares, este tipo de lesiones hasta en el 80% de los casos son confirmadas histopatológicamente como endometriosis; las lesiones rojas determinan la presencia de tejido glandular activo, más frecuentes en vejiga y ligamentos anchos y las lesiones sutiles o blancas que constituyen estroma endometrial rodeado de tejido fibroso.²³ (Figura 2) Varios estudios reportan que aproximadamente 1 de cada 12 pacientes con endometriosis grado 1 o 2 tratadas con laparoscopia logran embarazarse.



Figura 2. Focos endometriósicos

Es posible utilizar como tratamiento quirúrgico el drenaje transvaginal de endometriomas ováricos mensualmente en periodos de 3 a 6 meses en pacientes que han recibido tratamiento clínico previo con análogos GNRH, danazol o anticonceptivos orales, sin embargo no se ha demostrado de forma efectiva que sea superior a la laparoscopia.²⁴⁻²⁵

El levonorgestrel de liberación diaria como dispositivo intrauterino ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la endometriosis al reducir síntomas como la dismenorrea, dispareunia, la cantidad de sangrado menstrual con pocos efectos secundarios como la amenorrea que se ha presentado en el 20 al 30% de casos, además ha permitido una mejor adherencia de las pacientes considerando que puede mantener su efecto hasta por 5 años, comenzando por liberar dosis diarias de levonorgestrel de 20 ug principalmente en los 2 primeros años para terminar hacia el quinto año con 14 ug diarios.²⁶⁻³⁵

Los cambios histológicos del endometrio son parecidos a la decidualización durante el embarazo, además de atrofia endometrial y áreas de necrosis observados en

biopsias de paciente con el uso del dispositivo desde 3 meses hasta 7 años, el cual se recupera hasta la normalidad luego de 1 a 3 meses de retirado el dispositivo.

En cuanto al manejo del dolor pélvico crónico aparece la neurectomía presacra, como alternativa, sin embargo no existen estudios suficientes que avalen su utilidad. Con el uso de cirugía laparoscópica con electrofulguración de los focos endometriósicos se presentan tasas de recurrencia del 20 al 40%. La histerectomía en pacientes con paridad satisfecha y aún más en quienes se realiza ooforectomía adicional reducen de forma importante el dolor pélvico crónico y se podría considerar como tratamiento definitivo en quienes tienen paridad satisfecha y se encuentran en la perimenopausia.²⁷⁻²⁸

EVOLUCION Y PRONÓSTICO

Luego de aplicado el tratamiento quirúrgico, se puede determinar la inmunoreactividad de la muestra de tejido endometriósico en el laboratorio de patología, determinando la actividad del factor nuclear kappa-B y de la isoforma B de la progesterona que permite predecir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad con una sensibilidad y especificidad que superan el 80%. Diversos estudios demuestran que entre el 30 a 60% de las pacientes presentan recurrencia al año y el 90% a los 2 años luego del tratamiento clínico o quirúrgico. Con el uso de análogos de la GnRH en enfermedad leve se ha reportado una recurrencia del 37% y en enfermedad severa del 74%.²⁹

Se ha demostrado en algunos estudios que existen también factores clínicos asociados con una mayor incidencia de endometriosis como la menarquia temprana, existiendo una disminución importante del número de casos de la enfermedad cuando, la menarquia se da después de los 14 años. Así mismo la presencia temprana de dismenorrea aumenta el riesgo.³⁰⁻³¹

Una de las formas severas de endometriosis es la denominada infiltrante profunda, que aparece en el 20 al 35% de pacientes con endometriosis la cual puede afectar ligamentos uterosacros colon, recto, sigma, vagina y vejiga, de ellas la más severa es la afectación intestinal en el 5 al 12% de casos, donde la unión retosigmoidea es la más comprometida asociada en ocasiones a diarrea, disquecia, retortijones y dolor a la defecación, especialmente durante la menstruación, además de dolor pélvico crónico no cíclico. En ciertos casos es necesario llegar a la realización incluso de una resección colorrectal laparoscópica la cual de acuerdo a varios estudios ha dado resultados prometedores. La resonancia magnética tiene una sensibilidad del 76 al 80% y especificidad del 98 al 99% para diagnosticar endometriosis intestinal, al observarse una pérdida de los límites del útero y las asas intestinales.³²⁻³³

BIBLIOGRAFIA

1. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:534.e1-6.
2. Shen F, Wang Y, Lu Y, et al. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa-B as biomarkers for recurrence of ovarian endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:486.e1-486.e10.
3. Agarwal A., Fong Y F Cutaneous endometriosis *Singapore Med J* 2008; 49(9) : 704.
4. Vercellini Paolo MD; Somigliana Edgardo, MD, PhD; Daguati Raffaella, MD, PhD; Vigano Paola, PhD; Meroni Francesca, MD; Pier Giorgio Crosignani, MD Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:504.e1-504.e5.
5. Meredith Susanna M., MD; Sanchez-Ramos Luis, MD;. Kaunitz Andrew M, MD. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:107.e1-6.
6. Bulun Serdar E., M.D. Endometriosis *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
7. Fraser Ian S. Mysteries of endometriosis pain: Chien-Tien Hsu Memorial Lecture 2009 *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 36, No. 1: 1–10, February 2010.
8. Darai Emile, Marc Bazotb, Roman Rouziera, Sydney Houryc and Gil Dubernard Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:308–313. 2007
9. Moore J, Copley S., Morris J, Lindsell D, Golding S. Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 630–634
10. Nisolle Michelle, Ovarian endometriosis and peritoneal endometriosis: are they different entities from a fertility perspective? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2002, 14:283-288.
11. Van Holsbeke C. Van Calster B. Guerriero S. Savelli I., Paladini D., Lissoni, A. Czekierdowski A, Fischerova D. Zhang J. Mestdagh G, Testa C. Bourne T. Valentin I and Timmerman D. endometriomas: their ultrasound characteristics *ultrasound obstet gynecol* 2010; 35: 730–740.
12. Bedaiwy Mohamed A., Falcone Tommaso Laboratory testing for endometriosis *Clinica Chimica Acta* 2004 340 41–56.
13. Channabasavaiah Anitha, Vempilly Joseph, Thoracic Endometriosis Medicine Volume 89, Number 3, May 2010.
14. De Hondt Annemieke, Meuleman Christel, Tomassetti Carla, Peeraer Karen, D'Hooghe Thomas M. Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006, 18:374–379.
15. Camanni Marco, Delpiano Elena M., Bonino Luca, Deltetto Francesco; Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010, 22:309–314.
16. Templeman Claire, Md Adolescent Endometriosis *Obstet Gynecol Clin n am* 36 (2009) 177–185.
17. Tavmergen Erol, Ulukus Murat and Ege Nazan Goker Tavmergen, before IVF in women with endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:284–288.
18. Olive David L, M.D. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Endometriosis *N Engl J Med* 2008;359:1136-42.
19. Wiegand Kimberly C. B.Sc., Sohrab P. Shah, Ph.D., Osama M. Al-Agha, M.D.,Yongjun Zhao, D.V.M., Kane Tse, B.Sc. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas *N Engl J Med* 2010;363:1532-43.
20. Ball Elizabeth, Byrne Hugh, Colin Davis; The value of two-step operative laparoscopy with interval pituitary suppression in the treatment of infertility caused by severe endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:303–307.
21. Zhu W, Tan Z, Fu Z, et al. Repeat transvaginal ultrasound-guided aspiration

- of ovarian endometrioma in infertile women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:61.e1-6.
22. Colette Sebastien, Jacques Donnez Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment? *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011, 2:309–314.
 23. Donnez Jacques, Van Langendonck, Anne Typical and subtle atypical presentations of endometriosis *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:431–437 2004.
 24. Nicola Berlanda, Paolo Vercellina, and Luigi Fedele The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010 22:320–325.
 25. Adamson G, David Endometriosis classification: an update *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011, 23:213–220
 26. Paolo Vercellini, Paola Viganò, Edgardo Somigliana The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2005, 17:359–365
 27. Meir Jonathon Solnik Chronic pelvic pain and endometriosis in adolescents *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:511–518. 2006
 28. Hooghe Thomas M.D. Immunomodulators and aromatase inhibitors: are they the next generation of treatment for endometriosis? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003, 15:243–249.
 29. Medina Melisa G., Lebovic Dan I. Endometriosis-associated nerve fibers and pain *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009; 88: 968_975
 30. Makio Shozu, M.D., Ph.D., Siby Sebastian, Ph.D., Kazuto Takayama, M.D., Ph.D., Wei-Tong Hsu, M.D., Estrogen Excess Associated with Novel Gain-of-Function Mutations Affecting the Aromatase Gene *N Engl J Med* 348;19, 2003.
 31. Holland T. K., Yazbek J., Cutner A., Saridogan E, Hoo W. L. Jurkovic D. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 241–248.
 32. Bazot M, Thomassin I., Houran R., Cortez A., Darai E., Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 180–185.
 33. Matorras R, Corcóstegui B, Esteban J, et al. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:345.e1-6.
 34. Kocakoc Ercan, MD, Bhatt Shweta MD , Dogra Vikram S., MD, Endometriosis *Ultrasound Clin* 3 (2008) 399–414.
 35. Díaz Ivonne, Sanabria Alef, Tratamiento de la endometriosis I y II revisión de la literatura *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia* Vol 59 N3 2008 223-230.

