

Nuevos conceptos en la patogénesis y tratamiento de la endometriosis asociada a dolor

Javier Noriega Rangel, MD *[†]

Tommaso Falcone, MD **

Mohamed Bedaiwy, MD *

Resumen

La endometriosis es una enfermedad crónica que representa un problema relevante de salud pública. Su tratamiento se enfoca en la resolución de dos de sus principales síntomas: el dolor y la infertilidad. La patogénesis es desconocida. Análisis clínicos, patológicos y de biología molecular han demostrado una posible base inmunológica e inflamatoria para la enfermedad. La exploración de nuevos mecanismos inmunológicos e inflamatorios ha producido nuevas opciones terapéuticas como los inmunomoduladores y compuestos antiinflamatorios. Estudios clínicos han mostrado que el manejo médico es superior al placebo en el tratamiento de endometriosis asociada a dolor; sin embargo, ninguna terapia médica parece ser mejor que otra. No hay ensayos clínicos aleatorizados comparando la terapia médica frente a la quirúrgica. La cirugía muestra algunas ventajas en menor frecuencia de efectos secundarios y tasa de recurrencia. Las ventajas potenciales del uso combinado de tratamiento médico y quirúrgico son inciertas, aunque la evidencia existente no muestra una respuesta favorable por el uso de terapia combinada. Posteriores ensayos son necesarios para establecer los potenciales beneficios de la terapia combinada en la endometriosis asociada a dolor. [Noriega J, Falcone T, Bedaiwy M. Nuevos conceptos en la patogénesis y tratamiento de la endometriosis asociada a dolor. MEDUNAB 2003; 6(16): 39 - 45]

Palabras clave: endometriosis, dolor, inmunomoduladores, terapia, laparoscopia.

Introducción

Estimaciones generales indican que la endometriosis es la entidad más frecuentemente diagnosticada en ginecología y una de las condiciones quirúrgicas más comunes en mujeres jóvenes. Así que esta enfermedad enigmática representa un problema relevante de salud pública.¹ Esta entidad está caracterizada por el crecimiento fuera de la cavidad uterina de endometrio (glándulas y estroma),

con ciertas características que lo hacen funcionalmente similar al presente dentro del útero.

Es difícil determinar la prevalencia de la endometriosis pues muchas pacientes no son sometidas a estudio laparoscópico ante la sospecha clínica de endometriosis y nos vemos forzados a extrapolar los datos demográficos de varios subgrupos de mujeres sometidas a laparoscopia o laparotomía. Cerca de 1.7 a 5.6 millones de mujeres norteamericanas tienen endometriosis y, aproximadamente, 400.000 histerectomías realizadas anualmente en ese país son practicadas por esta enfermedad.² La prevalencia general en la población infértil es de 20 - 40%,^{3, 4} en pacientes con dolor pélvico crónico 70-90%,⁵ en mujeres con laparotomía por causas ginecológicas 10-50%,⁶ 50% en pacientes con dismenorrea, y en 2-5% de las mujeres sometidas a esterilización tubárica.²

La etiología de la endometriosis no está aún bien definida. A pesar del constante esfuerzo de los clínicos e investigadores, la endometriosis permanece aún como un tema controversial. Predisposición genética [se ha encontrado un riesgo relativo para hermanas de 5.2 ($p < 0.001$) y de 1.56 para primas ($p = 0.003$)],⁷ toxinas del ambiente, factores hormonales y deficiencia inmune posiblemente son considerados como factores que contribuyen para la patogénesis de la enfermedad.⁸

La mayoría de las mujeres con esta enfermedad tienen endometriosis de grado leve a moderado (I-III). Está claramente documentado que los síntomas no guardan proporción con la severidad de la extensión de la enfermedad, pues puede la paciente tener un estadio temprano y estar con severo dolor pélvico o, a su vez, podríamos encontrarnos en una laparotomía por otra causa una paciente con un estadio severo que nunca estuvo sintomática; de hecho, 30% de las pacientes con endometriosis son asintomáticas.

El tratamiento de la endometriosis depende de la edad de la paciente, extensión de la enfermedad, severidad de los síntomas y los deseos de fertilidad. El descubrimiento de nuevos mecanismos implicados en la patogénesis de la

* Research Fellow, Center for Advance Research in Human Reproduction, Infertility and Sexual Function, and Minimally Invasive Surgery Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

[†] Profesor Asociado, Coordinador Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Minimally Invasive Surgery Center, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

Correspondencia: Dr. Noriega, Department of Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue (A81), Cleveland, OH 44195; E-mail: noriegaj@ccf.org

Artículo recibido 22 de marzo de 2003; aceptado 6 de abril de 2003.

enfermedad (inmunológicos e inflamatorios) nos plantea la posibilidad de otras opciones terapéuticas diferentes a los tradicionales fármacos antiestrogénicos. En el manejo de la endometriosis asociada a dolor existe un gran número de estudios pero pocos de adecuada calidad. Esta revisión genera recomendaciones basada en la mejor evidencia disponible.

Patogenesis incierta: ¿enfermedad autoinmune?

Un número de teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis han sido propuestas aunque la hipótesis de la **menstruación retrógrada** propuesta por Sampson⁹ en 1927 es aún la más popular. Aunque casi tres cuartos de siglo han pasado desde la primera descripción de la endometriosis, nuestro conocimiento sobre la etiología y fisiopatología permanece incierta. La menstruación retrógrada es una condición fisiológica común en mujeres con trompas permeables y ocurre en cerca del 90% de las mujeres que menstrúan regularmente;¹⁰ sin embargo, la endometriosis afecta sólo al 10% de las mujeres en edad reproductiva.¹¹ Es improbable que la sola presencia de sangre menstrual o de células endometriales puedan contribuir a una respuesta antigénica o al desarrollo de la endometriosis. Se ha postulado que las pacientes con endometriosis tienen alterados los mecanismos de defensa contra las células ectopias, que hay importantes diferencias a nivel molecular o ambas situaciones.⁶

La segunda teoría, de la **metaplasia celómica**, propone la existencia de células totipotenciales capaces de transformarse en células endometriales es atractiva ya que explica algunos raros casos de endometriosis como la presencia en pacientes que nunca han menstruado (por ejemplo, en la ausencia congénita de útero y vagina: el síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser), y la aún más rara ocurrencia de esta enfermedad en hombres.²

La tercera teoría, **embriogénica o por duplicación de los conductos de Müller**, propone la existencia en la cavidad peritoneal de restos embrionarios que se incorporan dentro del peritoneo como células endometriales.

Por último, algunos autores han propuesto una **teoría inmunológica**, aduciendo que la endometriosis tiene una deficiencia inmune que lleva a una inapropiada remoción de las células endometriales de la cavidad pélvica.^{2, 4, 12, 13} Las pacientes con endometriosis frecuentemente sufren de enfermedades inflamatorias autoinmunes y comparan muchas similitudes con enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad de Chron y psoriasis (tabla 1).^{12, 14}

En cuanto a los cambios en la inmunidad celular se ha reportado: alteración en la relación de linfocitos T ayudadores /linfocitos T supresores con tendencia al aumento de

Tabla 1. Endometriosis y autoinmunidad¹²

Características comunes entre enfermedades autoinmunes y endometriosis
Daño tisular Activación policlonal de los linfocitos B Anormalidades inmunológicas en los linfocitos T Y B. Asociación con otras enfermedades autoinmunes Preponderancia en mujeres Compromiso multiorgánico Ocurrencia familiar Posible participación de factores ambientales Posible base genética Alteración de la apoptosis

los primeros, disminución de la citotoxicidad de las células naturales asesinas (NK) al tejido endometrial ectópico, incremento en el número y activación de los macrófagos con mayor producción de citocinas y factores de crecimiento. Referente a la inmunidad humoral existe considerable evidencia de alteración en la actividad de las células B e incremento en la incidencia de autoanticuerpos los cuales interfieren con varios procesos durante la reproducción humana incluyendo función espermática, fertilización y adecuada evolución del embarazo.^{12, 13, 15}

De otro lado la endometriosis puede ser considerada como una **enfermedad inflamatoria**.¹⁶ Los principales hallazgos incluyen un incremento en el número y actividad de los macrófagos, aumento de los factores quimiotácticos para estas células, elevado nivel de Citocinas y factores de crecimiento que pueden ser responsables de la iniciación, mantenimiento y progresión de la enfermedad. Los macrófagos peritoneales presentan alteración en su función por disminución de la capacidad para adherir y destruir las células endometriales y los eritrocitos.^{6, 16-19}

Dentro del grupo de citocinas el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF α) ha llamado poderosamente la atención en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes. El TNF α es producido por los neutrófilos, linfocitos activados, las células asesinas naturales (NK) y los macrófagos. Esta citokina tiene dentro sus funciones tres primordiales:²⁰⁻²²

1. Estimular la producción de otras citocinas proinflamatorias, como interleukina 1 (IL₁), interleukina 6 (IL₆), interleukina 8 (IL₈).
2. Es un potente inductor de la neovascularización en el peritoneo.
3. Fomenta la proliferación y adhesión de las células endometriales.

Numerosos estudios han demostrado que los niveles de TNF α están elevados en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis²¹⁻²³ y que estas elevadas

concentraciones se correlacionan con el estadio de la enfermedad.¹⁵

El uso de inmunomoduladores y moduladores de la respuesta inflamatoria han probado ser eficaces en el manejo de muchas enfermedades autoinmunes y con este argumento similares terapias podrían funcionar en las pacientes con endometriosis. El utilizar medicamentos que neutralicen el efecto de TNF α representa una nueva y promisoriosa opción terapéutica. Los trabajos D'Antonio y D'Hooghe¹⁶ mostraron que el uso de inhibidores de los receptores del TNF α tipo I en animales (ratas y gorilas, respectivamente) puede inhibir el desarrollo de lesiones endometriósicas y adherencias. Iwabe y cols²¹ demostraron que el efecto estimulante de TNF α en la proliferación de las células estromales endometriales fue abolido por la adición de anticuerpo anti- TNF α .

Desgraciadamente, ninguna de las teorías antes propuestas puede explicar todos los casos de endometriosis (figura 1), aunque en la actualidad la teoría inmunológica es de las más comúnmente aceptadas y sobre la cual recae la

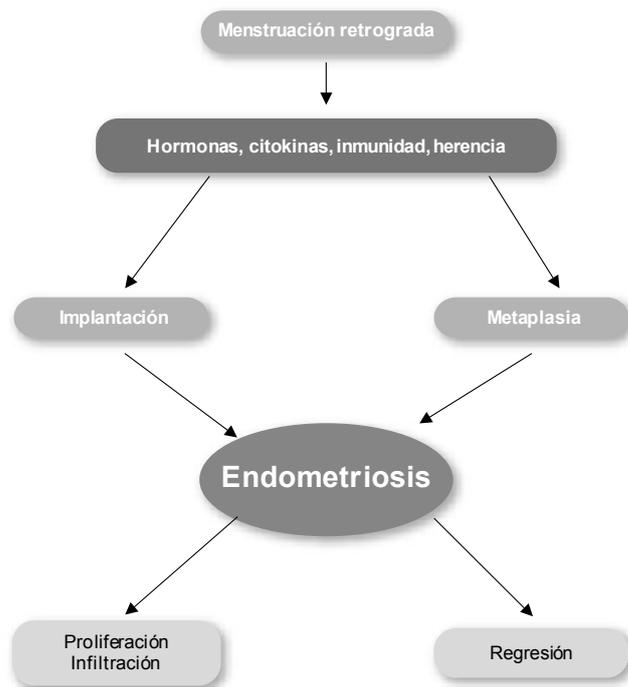


Figura 1. Patogénesis de la endometriosis⁴

mayoría de las investigaciones incluyendo la posibilidad de nuevas modalidades terapéuticas. En los últimos años, el desarrollo de modelos animales y las técnicas de biología molecular han generado nuevas ideas terapéuticas que están basadas en el mejor entendimiento de aspectos específicos etiopatogénicos de la endometriosis.¹⁶

Cuadro clínico y métodos diagnósticos

El paciente con endometriosis puede asistir a nuestra consulta con multiplicidad de síntomas y en el examen físico algunos signos nos pueden orientar al diagnóstico (tabla 2).

El diagnóstico definitivo de endometriosis requiere la práctica de un procedimiento quirúrgico, bien sea laparoscopia o laparotomía, con la toma de biopsia para la confirmación de éste, ya que el diagnóstico visual puede ser errado hasta en una de cada 5 pacientes; dicho de otra forma, existe correlación entre el diagnóstico visual y los resultados de histopatología en el 80% de los casos.²⁴

En los estadios tempranos de la enfermedad la laparoscopia revela las lesiones clásicas descritas como “quemadura de pólvora“. Las lesiones pueden presentarse sobre la superficie del peritoneo como petequias, ampollas, quistes o nódulos. En los estadios más avanzados las lesiones suelen manifestarse como cicatrices y adherencias.

Un número importante de trabajos han intentado desarrollar métodos no invasivos para el diagnóstico de endome-

Tabla 2. Síntomas y signos de endometriosis

Síntomas		
Disfunción menstrual	Disfunción ovulatoria	Disfunción Reproductiva
Dolor pélvico crónico	Amenorrea	Infertilidad
Dismenorrea	Deficiencia de la fase lutea	Incremento frecuencia abortos
Dispareunia	Galactorrea	
	Defectos de la fase lutea	
	Síndrome de folículo no roto	
Otros síntomas		
Hemorragia uterina disfuncional (sangrado premenstrual, hipermenorreas)		
Disuria, dolor suprapúbico y hematuria		
Disquexia, dolor rectal y tenesmo		
Signos		
Nodularidad del fondo de saco o ligamentos uterosacros		
Masa pélvica fija		
Sensibilidad pélvica		
Retroversión uterina fija		

triosis. La ecografía transvaginal tiene poca utilidad como método de tamizaje debido a la imposibilidad de detectar implantes peritoneales, su uso clínico está en la evaluación de endometriomas donde tiene una sensibilidad entre 57%-75% y una especificidad de 99%.^{25, 26} Para marcadores séricos como el CA-125 se ha reportado especificidad entre 85-90% con sensibilidad tan sólo entre un 20 y 50%; debido a ello no se ha usado como método de tamizaje, aunque ha sido propuesto su uso en la endometriosis severa (estadios III/IV) y en la identificación de subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse al realizarse más prontamente el estudio laparoscópico.²⁷

Recientes reportes alentadores sugieren que las citocinas séricas y en líquido peritoneal podrían ser una nueva opción como método diagnóstico. Bedaiwy y cols²³ mostraron que específicamente que la IL₆ sérica y el TNF α peritoneal podrían ser de utilidad como método diagnóstico no quirúrgico.

Tratamiento de la endometriosis asociada a dolor

Un aspecto muy importante para entender las estrategias para el control del dolor asociado a endometriosis es que la clasificación de la severidad de endometriosis de la American Society of Reproductive Medicine no se correlaciona con la severidad de la sintomatología dolorosa. Esta clasificación tiene cuatro estadios basados en la extensión y localización de la enfermedad: estadio I (lesión mínima), estadio II (compromiso leve), estadio III (compromiso moderado) y estadio IV (compromiso severo). Pacientes con infiltración profunda del fondo de saco frecuentemente tiene más dolor; sin embargo, las demás condiciones de la enfermedad frecuentemente no se correlacionan con la severidad del dolor que la paciente experimenta.²⁸

Tratamiento médico. Los estudios placebo controlado ofrecen la mejor evidencia de la eficacia de agentes farmacológicos en el tratamiento de la endometriosis asociada a dolor. El tratamiento de la endometriosis se basa en la alteración hormonal del ciclo menstrual en un intento por producir un pseudoembarazo (por medio de la utilización de anticonceptivos orales [ACO], generar un estado de pseudomenopausia (utilizando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas [aGnRH]) o causando anovulación crónica (por medio de danazol o progestágenos).

Para los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) hay un número importante de ensayos clínicos controlados (ECC) en los que se evalúa su utilidad para el tratamiento de la dismenorrea primaria, pero no existen estudios de este tipo específicamente para el manejo del dolor pélvico crónico no cíclico, aunque los AINEs se utilizan empíricamente como la primera línea de manejo para el dolor pélvico crónico en este tipo de pacientes.⁵

Los ACO han sido utilizados en el manejo de la dismenorrea primaria con alto grado de éxito, sin que exista evidencia de superioridad de alguna fórmula con respecto a otra, pero estos trabajos no incluyen un grupo control con placebo, ni estudio laparoscópico para evaluar la posibilidad de endometriosis.⁵ Sólo existe un ECC en el que se compara ACO de bajas dosis con aGnRH por seis meses en pacientes con dolor pélvico crónico y diagnóstico laparoscópico de endometriosis. En este estudio los ACO fueron menos efectivos en el manejo de la dismenorrea pero de similar eficacia a los aGnRH en la dispareunia y el dolor no cíclico.²⁹

Existen ECC en el que se estudian medicamentos del tipo acetato de medroxiprogesterona, danazol y aGnRH. Todas estas terapias son superiores al uso de placebo y ninguna parece ser sustancialmente superior: entre el 80-90% de las mujeres tienen mejoría en los síntomas; la mejoría objetiva en la laparoscopia postratamiento es de un 60-70%.^{30, 31}

Tratamiento quirúrgico. La evaluación del efecto de los tratamientos quirúrgicos en endometriosis asociada a dolor es difícil porque pocos ECC se han realizado, además que ninguno compara el manejo quirúrgico con el tratamiento médico.⁵ Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico son efectivos para el manejo del dolor pélvico asociado a endometriosis, pero las ventajas de la cirugía están en evitar algunos efectos secundarios presentes con los medicamentos, así como que posiblemente tenga una menor tasa de recurrencia. Existe una gran variedad de procedimientos laparoscópicos que pueden ser practicados en las pacientes con endometriosis; estos incluyen: lisis de adherencias, excisión o ablación de los implantes peritoneales, resección de los endometriomas, manejo de endometriosis en el sistema genitourinario o gastrointestinal, restauración del fondo de saco de Douglas, sección de los ligamentos úterosacos, neurectomía presacra y el tratamiento radical que incluye la anexohisterectomía.

Cirugía dirigida a la endometriosis. Sutton³² publicó un ECC para evaluar el efecto de la cirugía en el dolor asociado a endometriosis en pacientes con estadio I a III; informó que el dolor mejora en el 22% del grupo control y en el 62,5% de las pacientes tratadas por endometriosis con técnicas laparoscópicas (incluyendo vaporización con láser, adherensiolisis y neurectomía presacra), mejoría que en el seguimiento se mantuvo en por al menos un año en el 90%.³³ Redwine³⁴ informó la incidencia acumulada de reintervención, recurrencia y persistencia de la enfermedad después de tratamiento con excisión laparoscópica a diez años de 359 mujeres; encontró una recurrencia y persistencia de los síntomas a 5 años de un 19%.

Las críticas a estos trabajos son el tipo de estudio realizados con el uso de datos retrospectivos, la existencia de evaluaciones inconsistentes para medir los síntomas y la heterogeneidad de las técnicas quirúrgicas.^{32, 33, 34}

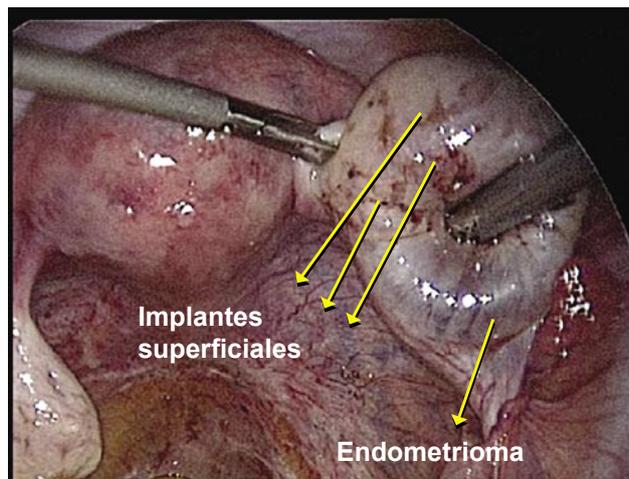


Figura 2. Endometriosis ovárica

Endometriomas. El ovario es uno de los órganos más frecuentemente afectados por la endometriosis. La presentación clínica es variable, la cual va desde los implantes superficiales hasta la infiltración profunda con la formación de los característicos quistes color chocolate (figura 2).

Existen varias opciones en el tratamiento de los endometriomas, incluyendo drenaje simple, drenaje junto a destrucción de la cápsula y cistectomía. El mayor problema para el drenaje bien sea realizado guía ultrasonográfica o por laparoscopia es el riesgo de recurrencia que es estimado entre un 80-90%.³⁵

Existen dos estudios que comparan los resultados de la cistectomía versus fenestración y destrucción de la pared del quiste.^{36, 37} Estos estudios mostraron para el grupo de pacientes manejadas con cistectomía tres veces menos probabilidad de reintervención quirúrgica, tres a cinco veces menos recurrencia de los síntomas y hasta cinco veces más incidencia de embarazo.

En conclusión, en el manejo de endometriomas los resultados obtenidos en cuatro estudios que comparan las modalidades de tratamiento quirúrgico conservador sugieren que el tratamiento de los endometriomas con coagulación o vaporización con láser sin excisión de la pseudocápsula incrementa significativamente el riesgo de recurrencia.³⁸

Endometriosis colorectal. En épocas previas al advenimiento de la cirugía laparoscópica, el manejo de la endometriosis intestinal (figura 3) requería el uso de laparotomía. Jerby y cols³⁹ realizaron en la Cleveland Clinic Foundation un trabajo para evaluar la utilidad del manejo laparoscópico de la endometriosis colorectal, encontrando que este compromiso se da en 5,9% de las 509 pacientes, la mayoría estadio IV. Se practicó excisión de endometriomas en colon o recto (n=12), proctectomía/roctosigmoidectomía (n=7), y excisión en forma discoide de la lesión rectal (n = 5). Cuatro casos requirieron conversión a laparotomía

debido a la severidad de la enfermedad. Una complicación mayor ocurrió en una paciente (fístula colovaginal). Al tiempo medio de seguimiento de 10 meses, 28 de las 30 pacientes tuvieron mejoría, 24 de las cuales tuvieron total o casi total resolución de los síntomas prequirúrgicos. En la experiencia de nuestro centro el tratamiento de la endometriosis colorectal, aún en estados avanzados, es seguro, factible y efectivo en casi todas las pacientes.

Endometriosis del tracto urinario. La endometriosis infiltrativa sobre la vejiga y el uréter puede ser asintomática y causar un daño renal gradual. Existen varios reportes en la literatura sobre el manejo laparoscópico de la endometriosis del aparato urinario. Las técnicas empleadas han incluido: excisión (en caso de implantes superficiales), cistectomía parcial y reparación primaria (endometriosis vesical avanzada), ureterolisis (obstrucción parcial ureteral), resección parcial y ureteroureterostomía o ureteroneocistostomía (severo compromiso ureteral). En conclusión, la laparoscopia es segura y efectiva en el diagnóstico y tratamiento de los casos tempranos y avanzados de compromiso del tracto urinario.⁴⁰

Cirugía dirigida a las vías de transmisión del dolor. La sección de los ligamentos úterosacros(LUNA) se practica para interrumpir las fibras nerviosas en dichos ligamentos cerca al cérvix y disminuir el dolor uterino. Los trabajos existentes no muestran evidencia para soportar la práctica sistemática de este procedimiento. De un lado, el seguimiento ha mostrado que la tasa de mejoría del dolor menstrual de 80%(6 meses) cae a un 50 % (12 meses)⁴¹ y la reciente revisión de la Colaboración Cochraine mostró que la adición de LUNA a la vaporización con láser de la endometriosis no adiciona ningún beneficio a la sola ablación.⁴² Esta última conclusión está presente también en el trabajo de Sutton y cols⁴³ que incluso reveló menos éxito en la liberación del dolor pélvico crónico y la dismenorrea con la adición de LUNA.

La neurectomía presacra (NPS) se utiliza como último recurso para el manejo de la dismenorrea con dolor loca-

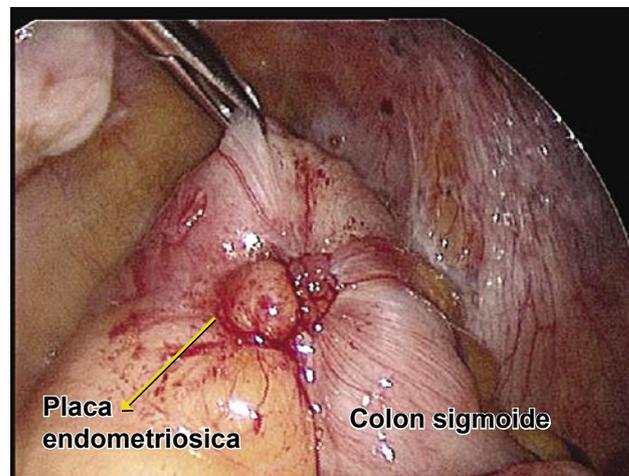


Figura 3. Endometriosis colorectal

lizado en la línea media. Chen y cols⁴⁴ presentan el único ECC en 68 pacientes asignadas a LUNA versus NPS. En dicho estudio se encontró que la eficacia de la PNS fue superior a LUNA (81,5% vs 51,4%) a los 12 meses de seguimiento. Al igual que el trabajo de Nezhat y cols,⁴⁵ mostró aceptables tasas de mejoría a largo plazo.

Cirugía laparoscópica versus laparotomía. Existen muchos estudios comparando la cirugía endoscópica y laparotomía en el manejo de endometriosis que incluyen principalmente pacientes en estadios severos (grado IV). Se ha encontrado igual eficacia en la respuesta al dolor (60% de las pacientes responden), tasa de recurrencia y tiempo quirúrgico.⁴⁶⁻⁴⁸ La laparoscopia tiene como ventajas menos adherencias posquirúrgicas, menor deterioro de la función tuboovárica y menor estancia hospitalaria.⁴⁹

Técnicas laparoscópicas: Excisión versus ablación. La endometriosis puede ser manejada por diferentes técnicas; sin embargo, no existen ECC que comparen la escisión quirúrgica con las técnicas de ablación con diferentes fuentes de energía (vaporización, fulguración o coagulación). Winkel y cols⁵⁰ realizaron un trabajo comparando los resultados de estas técnicas junto a tratamiento médico con aGnRH en el manejo del dolor pélvico asociado a endometriosis. El seguimiento a 12 meses mostró que el 96% y 69%, respectivamente, para el grupo de escisión y coagulación estuvieron sin dolor; a los 24 meses estas cifras fueron igualmente de 69% y 23%. Aunque estos resultados sugieran la superioridad de la escisión, la naturaleza retrospectiva del estudio deja abierta la controversia en dicho tópico, por lo que son necesarios trabajos de un adecuado diseño metodológico.

Combinación de terapia médica y quirúrgica: ¿Es útil? Existen tres RCT que han evaluado la adición de tratamiento médico posterior a la cirugía en las pacientes con endometriosis. Telimaa y cols⁵¹ muestran menor dolor en las pacientes que recibieron acetato de medroxiprogesterona; Horstein y cols⁵² usaron aGnRH y encontraron una disminución del número de pacientes que necesitaron retratamiento; sin embargo, el nivel de dolor entre las pacientes fue similar en los grupos. Por último, Parazzini y cols⁵³ administraron tres meses de aGnRH, son que se lograra encontrar diferencias en el puntaje de dolor entre los grupos analizados.

Los resultados hasta ahora no muestran el valor de la adición de terapia médica; sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios no es posible combinarlos en un meta-análisis, por lo que son necesarios más trabajos de tipo RCT para lograr una adecuada conclusión al respecto.

Summary

New concepts in pathogenesis and treatment of pain associated with endometriosis. Endometriosis is a chronic

disease that presents per se a public health relevant problem. The treatment of endometriosis focuses upon amelioration of two symptoms: pain and infertility. Little is known about the pathogenesis of endometriosis. Clinical, pathological and molecular analyses have demonstrated a possible immunological and inflammatory basis for the disease. Elucidating the immunological and inflammatory mechanisms has yielded new therapeutic option such as immunomodulators and anti-inflammatory compounds. Clinical studies have shown that medical management is superior to placebo in the treatment of endometriosis-associated pain, however none medical therapy seem to be drastically better than another. There are not randomized clinical trials comparing medical versus surgery. Surgical treatment shows some advantages in that the side effects and recurrence of this disease is smaller than medical treatment. Efficacy combining surgical and medical therapy is unclear, while the evidence does not show favorable response in combination therapy. Further randomized clinical trials are necessary to establish the potential benefits of a combine therapy in endometriosis.

Key words: Endometriosis, pain, immunomodulators, therapy, laparoscopy.

Referencias

- Mazzeo D, Viganò P, Di Blasio A. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83:911-6.
- Ryan IP, Taylor R. Endometriosis and infertility: New concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:365-71.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris CH. Effect of Endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
- Harada T, Iwabe T. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1-10.
- Gambone C J, Mittman S. B, Munro MG. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961-72.
- Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955:183-98.
- Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Human Reprod* 2002; 17:555-9.
- Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:883-9.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-9.
- Halme J, Hammond M, Hulka J. Retrograde menstruation in healthy women and in patient with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151-4.
- Yang Y, Degranpré P, Kharfi A. Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth-promoting agent released by ectopic human endometrial cells. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:4721-7.
- Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertility and Sterility* 2001; 76:223-231.

13. Gleicher N, El-Roei A, Confino E. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70:115-22.
14. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atrophic disease among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reprod* 2002; 17:2715-24.
15. Lebovic D, Muelier M, Taylor R. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1-10.
16. Vignali M, Infantino M, Matrone R. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2003; 78:665-78.
17. Akoum A, Lemay A, McColl S. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemotactic protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:17-23.
18. Murphy AA, Palinski W, Rankin S. Macrophage scavenger receptor(s) and oxidatively modified proteins in endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 9:1085-94.
19. Portz DM, Elkins TE, White R. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil* 1991; 36:39-42.
20. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S. Increased interleukin-6 levels in the peritoneal fluid of patient with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:593-7.
21. Iwabe T, Harada T, Tsudo T. Tumor necrosis factor-[alpha] promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:824-9.
22. Markham A, Lamb H. Infliximab: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59:1341-58.
23. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trials. *Human Reprod* 2002; 17:426-31.
24. Koninckx PR, Melueman C, Demeyere S. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas Deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-65.
25. Skenasi B, Warner M, Bonsignore L. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:929-35.
26. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulse Doppler in the diagnosis of endometriomas. *Fertil Steril* 1997; 67:487-91.
27. Mol BJ, Bayram N, Lijmer JG. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101-8.
28. American Society for Reproductive Medicine. *Revised American Society For Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996*. *Fertil Steril* 1997; 67:817-21.
29. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75-9.
30. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis. A review of the evidence. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955:360-72.
31. Hughes E, Ferdorkow DM, Collins J. Ovulation suppression for endometriosis. *Chrocaine Library, Issue 1, 2000*.
32. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N. Prospective, randomized, double blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696-700.
33. Sutton CJ, Pooley AS, Jones KD. Follow-up report on a randomized control trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070-4.
34. Redwaine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent of recurrence disease. *Fertil Steril* 1991; 56: 628-34.
35. Chapron Ch, Vercellini P, Barakat H. Management of ovarian endometriomas. *Human Reprod Update* 2002; 8:591-7.
36. Baretta P, Franchi M, Ghezzi F. RCT of two laparoscopic treatment of endometriomas: cystectomic versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70:1176-80.
37. Saleh A, Tulandi t. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriosis by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72:322-4.
38. Vercellini P, Chapron Ch, De Giogi O. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 606-10.
39. Jerby BL, Kessler H, Falcone T, Milsom JW. Laparoscopic management of colorectal endometriosis. *Surg Endosc* 1999; 13:1125-8.
40. Nezhat C, Nezhat FR, Nezhat CH. Urinary tract endometriosis treated by laparoscopy. *Fertil Steril* 1996; 66:920-4.
41. Lichen EM, Bombard J. Surgical treatment of primary dysmenorrhea with laparoscopic uterine nerve ablation. *J Reprod Med* 1987; 32:37-41.
42. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ. Surgical interruption of pelvic nerve pathway for primary and secondary dysmenorrhea. *Chrocaine Library, Issue 1, 2001*.
43. Sutton CJ, Pooley AS, Jones KD. Prospective, randomized, double blind, controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Gynecol Endosc* 2001; 10:217-22.
44. Chen FP, Chang SD, Chu K. Comparison of laparoscopic presacral neurectomy and laparoscopic uterine nerve ablation for primary dysmenorrhea. *Fertil Steril* 1996; 41:463-6.
45. Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat FR. Long-term outcome of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pain attributed to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:701-4.
46. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:706-11.
47. Bussaca M, Feldene L, Bianchi S. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Human Reprod* 1998; 13:2271-4.
48. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopy versus laparotomy management of endometriomas *Fertil Steril* 1994; 62:690-5.
49. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55:911-5.
50. Craig W. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet Gynaecol* 1999; 42:1-23.
51. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:363-71.
52. Horstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA. Use of nafarelin versus placebo after reproductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:860-4.
53. Parazzini F, Feldene L, Busacca M. Postsurgical medical treatment of advance endometriosis: result of a randomized control trail. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1205-7.