

Endometriosis. Aspectos clínicos y tratamiento

Drs. Pablo Grases Briceño, Pedro J Grases G, Ramón Labastida

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción y Servicio de Anatomía Patológica.
Universitario Dexeus, Barcelona, España

Definición

Es una enfermedad caracterizada por la existencia de mucosa endometrial (epitelio y estroma) fuera de la cavidad uterina, con capacidad para responder a la estimulación hormonal y/o medicamentosa de una manera similar al endometrio eutópico (1). Se asume por tanto el criterio funcional de hemorragia cíclica como parte de la definición.

Prevalencia

Se trata de una de las enfermedades ginecológicas más frecuentes. Se calcula que del 10% al 25% de las mujeres de Estados Unidos y del Reino Unido que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a endometriosis la padecen (cifras extrapoladas de pacientes que fueron sometidas a laparoscopias por dolor pélvico crónico o esterilidad, o a laparotomías por otras causas).

La incidencia es mayor en la edad reproductiva (entre 30 y 45 años) aunque cada vez se diagnostica con más frecuencia en mujeres más jóvenes (1). Las molestias atribuibles a endometriosis durante la menopausia se explican por la reactivación del proceso como consecuencia del tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

Patogenia

Si se tiene en cuenta la localización de la endometriosis, puede concluirse que una parte de los casos se debe al implante de células endometriales, que han llegado al peritoneo gracias a la vehiculación retrógrada transtubárica durante la menstruación (2). El implante también explica la endometriosis en cicatrices abdominales por cirugía ginecoobstétrica (1). En los casos de endometriosis pulmonar o esquelética, cabe referirse a una vehi-

culación vascular (3). Esta teoría metastásica se complementa con la teoría metaplásica (4), la cual menciona la existencia de células del epitelio celómico con capacidad de diferenciación a células endometriósicas en casos de irritación sostenida o como respuesta a un estímulo estrogénico (células pluripotenciales) (5).

En cualquier caso, es necesario tener en cuenta la incidencia de factores genéticos (6) y el papel que desempeña el fluido peritoneal, su contenido en macrófagos (7) la acción de prostaglandinas y prostanoides, etc. (8). En definitiva, hay que considerar una serie de factores todavía poco estudiados que conducen a planteamientos poco concluyentes (1).

Localización y cambios estructurales

Según su localización, se distinguen tres grandes grupos: la endometriosis peritoneal, la ovárica y la rectovaginal (9). Ello coincide con las tres principales entidades clínicas de endometriosis pélvica. La endometriosis peritoneal y la ovárica se caracterizan por hemorragia cíclica, a diferencia de la endometriosis rectovaginal más bien caracterizada por una proliferación glandular y de fibras musculares lisas, tal y como se aprecia en la zona de transición de la cavidad uterina.

Endometriosis peritoneal. Los estudios tridimensionales con el microscopio electrónico de barrido han demostrado que la endometriosis peritoneal no está implantada en la superficie serosa, sino debajo del revestimiento mesotelial o en el retroperitoneo (10). Su apariencia dependerá del tiempo de hemorragia, de la cantidad de tejido ectópico, de la existencia de fibrosis o no y del grado de vascularización (11). Por ejemplo, las lesiones petequiales

son de evolución reciente y se presentan en mujeres jóvenes; en cambio, las lesiones de color pardo rojizo oscuro o blanquecino son parcial o totalmente inactivas y se ven en pacientes de mayor edad (12).

Endometriosis ovárica. A partir de los trabajos de Hughesdon (13), se acepta que los endometriomas ováricos son el resultado de una invaginación del epitelio de superficie de la cortical ovárica. En las lesiones recientes, con escasa fibrosis de la pared quística, pueden distinguirse islotes de mucosa endometrial, sin glándulas pero, en cambio, con un epitelio cilíndrico pseudoestratificado que descansa sobre una estructura muy similar a la del estroma endometrial. Puede haber congestión y hemorragia, pero los macrófagos no son necesariamente, ni muy numerosos, ni contienen demasiada hemosiderina. Con el tiempo, la pared quística se transforma en estroma cortical con fibrosis y en la superficie interna pueden encontrarse extensas áreas desprovistas de epitelio, en cuyo lugar se aprecian macrófagos con abundante hemosiderina en medio del estroma endometrial distorsionado por la existencia de proliferación fibroblástica. Los islotes de epitelio cilíndrico son menos aparentes e incluso se aprecian áreas con hemosiderina granulosa libre en la matriz extracelular del estroma. No debemos olvidar que hay casos en los que se encuentran atipias nucleares, que deben interpretarse como cambios atípicos reactivos y no como sospecha de tumor endometrioide limítrofe.

Endometriosis rectovaginal. La endometriosis nodular se presenta de forma típica en el fondo de saco posterior de la vagina aunque suele calificarse de endometriosis rectovaginal sin que necesariamente haya afección rectal (14). Histopatológicamente, la lesión es muy similar a una adenomiosis uterina, es decir, las glándulas endometriales se encuentran íntimamente vinculadas con una proliferación leiomiocítica desordenada, en lugar de que predomine el estroma endometrial (15). La endometriosis rectovaginal puede asociarse con microendometriosis y, en general, la respuesta hormonal de las estructuras glandulares y vasculares es similar a la que se encuentra en la zona de transición del cuerpo uterino. Estas consideraciones plantean, con razón, que quizá debería retenerse el calificativo previo de adenomiosis externa o adenomiosis vaginal, para calificar esta variante, sobre todo si se tiene en cuenta que el fondo de saco posterior de la vagina también tiene un origen mülleriano, al igual que la porción distal del útero.

Clínica

La endometriosis es una afección importante, si se tiene en cuenta que es capaz de producir dolor pélvico crónico e infertilidad en millones de mujeres en todo el mundo (16,17). Su diagnóstico a tiempo es esencial para seleccionar el tratamiento más adecuado (18,19). Existen limitaciones que tienen que ver con la disponibilidad de métodos apropiados de exploración. Además hay casos de endometriosis que son un hallazgo accidental, que cursan sin manifestaciones clínicas ni problemas vinculados con esterilidad (20).

Factores de riesgo. Casi siempre se detecta en mujeres en edad reproductiva (entre los 25 y los 29 años). Puede encontrarse en adolescentes con anomalías müllerianas (atresia cervical u obstrucción de cuernos uterinos rudimentarios), presumiblemente causada por reflujo del flujo menstrual. La endometriosis sintomática en mujeres menopáusicas está asociada con la terapéutica hormonal de reemplazo. Es más común en mujeres con ciclos menstruales cortos, con menstruaciones mayores de 7 días de duración y con sangrado premenstrual (20,21). El embarazo es un factor de protección (22). Los antecedentes familiares son frecuentes, lo cual está ligado a un patrón de herencia poligénica (23-25). Las mujeres pelirrojas corren mayor riesgo de padecer endometriosis (26).

Síntomas (27). Los síntomas más importantes son el dolor pélvico y la infertilidad. El primero se manifiesta por dismenorrea, dolor intermenstrual o dispareunia. La dismenorrea es, por lo general progresiva, se inicia 48 horas antes del flujo menstrual y dura toda la menstruación; puede continuar al cesar el flujo. Es un dolor en el abdomen inferior y/o en la pelvis profunda, que se irradia al dorso y muslos con carácter sordo o punzante. Puede asociarse con sensación de presión rectal, náuseas y diarrea. El dolor intermenstrual puede confundirse con la dismenorrea, se convierte en un dolor continuo y, en los casos graves, su carácter permanente obliga a plantearse alternativas diagnósticas distintas a la endometriosis. La dispareunia es mayor en determinadas posiciones y en especial cuando la penetración es profunda. Es más manifiesta en los casos de endometriosis del fondo de saco vaginal.

En ocasiones, la endometriosis puede producir síntomas atípicos. Cuando tiene lugar en una cicatriz abdominal (por lo general tras una cesárea), el dolor es cíclico y se asocia a edema. Cuando se presenta en forma de cuadro agudo, debe pensarse en

hemoperitoneo o rotura de un endometrioma. Si bien es cierto que la endometriosis está claramente asociada con la infertilidad en aquellos casos de enfermedad grave, debido a alteraciones de la arquitectura organopélvica, su relación es menos convincente aunque significativa, cuando el proceso es leve y no se encuentran lesiones periováricas o adherencias peritubáricas.

Debe tenerse en cuenta que la endometriosis puede estar localizada fuera de la esfera ginecológica (intestinos, vías urinarias, pulmones, nervios periféricos e incluso en el cerebro). En consecuencia, los síntomas atribuibles a la afección de un órgano determinado tendrán carácter cíclico en sintonía con la menstruación. Las mujeres con endometriosis en el tubo gastrointestinal pueden sangrar y presentar lesiones obstructivas (28,29). La endometriosis de las vías urinarias puede cursar con hematuria, disuria y con manifestaciones diversas secundarias a obstrucción ureteral (30,31). La endometriosis pleuropulmonar puede cursar con hemoptisis, dolor torácico y disnea (32-34). La afección de nervios periféricos resulta en dolores cíclicos mientras que la endometriosis cerebral puede manifestarse con cefalea perimenstrual e inclusive con un cuadro convulsivo (35-37).

Exploración física. La exploración del abdomen inferior revela dolor localizado cuando la palpación es profunda. En ocasiones, la endometriosis cursa con ascitis y, en casos de endometriosis superficial, como en el de cicatriz transcesárea, se constata hinchazón y dolor a la palpación. La inspección de los genitales externos no aporta información de utilidad; en cambio, es posible que la inspección con espéculo permita detectar nódulos vaginales o cervicales de color rojizo o violáceo. Estas lesiones deberán verificarse mediante estudio biópsico antes de concluir que se trata de una endometriosis. El tacto vaginal bimanual puede revelar una movilidad uterina disminuida o ausente, con dolor. Algo similar ocurre cuando la endometriosis afecta los ligamentos uterosacros, el fondo de saco de Douglas o se trata de una endometriosis rectovaginal. El tacto vaginal inmediatamente antes de la menstruación o durante ésta aporta mayor información si se compara con la exploración durante el período intermenstrual (38).

Confirmación del diagnóstico (laparoscopia)

Hoy día, el procedimiento principal para el

diagnóstico de endometriosis consiste en la laparoscopia (9). Este procedimiento no sólo permite establecer las características, estadio evolutivo, tipo, número y dimensiones de las lesiones sino que en muchos casos no sólo hace el diagnóstico sino, además, instituye el tratamiento.

Hallazgos en endometriosis pélvica (39,40). La lesión característica se describe como "tatuaje por pólvora", como consecuencia de la hemorragia tisular focal y la acumulación de pigmentos hemáticos de diverso tipo que producen un cambio característico de coloración. En etapas iniciales son rosadas, rojizas, de límites precisos y de apariencia hemorrágica; con el tiempo se tornan parduscas, violáceas o negruzcas. Si hay fibrosis, el color desaparece y, en su lugar se aprecia una placa blanquecina.

La cicatrización del tejido afectado produce retracciones y por contacto con estructuras vecinas aparecen adherencias, en particular entre la hoja posterior del ligamento ancho y el ovario, la membrana serosa del sigmoides y la cara posterior de la vagina.

En un intento para reconocer lesiones en etapas evolutivas más tempranas se ha anotado un conjunto de lesiones peritoneales más sutiles que se han agrupado como lesiones rojas (lesiones flamígenas y excrecencias glandulares); lesiones blancas (opacificación blanquecina del peritoneo y manchas "café con leche"), y defectos peritoneales circulares (presentes en el peritoneo pélvico, ligamentos uterosacros o en el ligamento ancho). Ante cualquier duda debe tomarse una biopsia para confirmación histopatológica.

Hallazgos en endometriosis ovárica. La endometriosis puede estar limitada a la superficie ovárica con características similares a lo descrito anteriormente (41). Puede adoptar la forma de adherencias subováricas que engruesan el peritoneo de la fosa ovárica diferente de las adherencias secundarias a la salpingitis o a la pelviperitonitis y, finalmente, el endometrioma, destacándose el contenido achocolatado y espeso de la cavidad quística.

Pruebas de laboratorio

La limitación fundamental de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de endometriosis se encuentra en su falta de sensibilidad y de especificidad. De los marcadores disponibles se ha estudiado más extensamente el CA-125. Se trata de

una glucoproteína de alto peso molecular vinculada con el carcinoma del ovario y con varias neoplasias de endocervix, endometrio, trompa de Falopio, peritoneo, pleura y pericardio. En pacientes con endometriosis se han encontrado valores elevados en el suero, en el flujo menstrual y en el líquido peritoneal (42-44). La confianza en el CA-125 en endometriosis depende del tipo de ensayo empleado, selección del “punto de corte” y el momento del ciclo menstrual elegido para la recolección de la muestra. Hay modificaciones del método que permiten mejor sensibilidad a niveles más bajos de CA-125 (45). Los intentos para mejorar el valor diagnóstico de la prueba han resultado poco útiles. En cambio, en casos documentados de endometriosis, en poblaciones preseleccionadas de alto riesgo (como aquellas con dolor pélvico e infertilidad), los niveles de CA-125 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, con su curso natural y con la respuesta al tratamiento quirúrgico y médico. Los niveles del marcador se correlacionan no sólo con la estadiificación evolutiva de la lesión sino con el área total de afección de la superficie peritoneal pélvica.

Existe la posibilidad (en la actualidad, en estudio) de que los niveles de CA-125 sirvan para diferenciar endometriosis ovárica de cuerpos amarillos hemorrágicos (46) o para la valoración de la respuesta al tratamiento por ejemplo, en mujeres infértiles. La persistencia posoperatoria de niveles elevados de CA-125 representan una variable independiente que predice un pronóstico pobre, inclusive *a posteriori* (45,47).

Otros marcadores. Se han ensayado otros marcadores sin resultados alentadores (CA-72, CA-15-3 o TAG-72) (48,49). Los estudios para correlacionar los niveles de CA-19-9 con la gravedad y el curso clínico de la endometriosis no se han confirmado. Queda por comprobar la confiabilidad de la PP14, una proteína placentaria que con frecuencia se encuentra elevada en casos de endometriosis. Otra prueba ensayada, sin haberse determinado su valor práctico, es medir los niveles de anticuerpos antiendometriales mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

Otros métodos de diagnóstico por la imagen

Ecografía ginecológica. La sensibilidad del método, cuando se trata de lesiones peritoneales focales, es muy baja. En cambio, la ecografía transvaginal con transductores de alta frecuencia es un procedimiento

fiable para el diagnóstico de la endometriosis quística del ovario, en especial cuando se combina con Doppler (50). Hoy día, la utilización de un sistema de puntuación basado en parámetros clínicos, la elevación del CA-125, los hallazgos ecográficos y los resultados del Doppler color conllevan una fiabilidad muy alta (sensibilidad y especificidad superiores al 99%).

Los endometriomas pueden simular abscesos ováricos, tumores o embarazo ectópico. El diagnóstico diferencial debe ser crítico cuando se trata de pacientes de mayor edad y la laparoscopia diagnóstica con estudio peroperatorio minucioso es el procedimiento de elección en los casos difíciles.

Resonancia magnética. Cuando se dispone de estudios ecográficos confiables, la resonancia magnética no ofrece mayores ventajas y es un procedimiento más costoso (51). Permite detectar endometriomas y adherencias ováricas, y puede ser útil en el momento de detectar cambios en el tamaño y número de lesiones endometriósicas durante la terapia, y en especial cuando se detecta la invasión de nervios (p.ej., el ciático) o bien precisar focos de endometriosis en la pared abdominal.

Clasificación

La clasificación revisada según las pautas establecidas por la *American Society for Reproductive Medicine* (52) se basa en un sistema de puntuación que asigna diferentes valores a cada parámetro. Entran en juego los focos de endometriosis en peritoneo y ovario, si la lesión es superficial o profunda y su tamaño; las adherencias en ovario y en la trompa, si son laxas o firmes y su magnitud y, como tercera variable, el grado de obliteración del fondo de saco de Douglas. Se considera una lesión mínima de 1 a 5 (estadio I); leve de 6 a 15 (estadio II); moderada de 16 a 40 (estadio III) y grave > de 40 (estadio IV).

Tratamiento

El enfoque del tratamiento de la endometriosis debe realizarse desde la doble vertiente médico-quirúrgica. Actualmente están en constante cambio y revisión el alcance y valor relativo de cada uno de ellos (1,53). Está claro que es una enfermedad que se beneficia del tratamiento si se diagnostica tempranamente por lo que un diagnóstico en fase inicial es deseable para un tratamiento con éxito; asimismo, es una enfermedad capaz de recidivar

hasta en el 60% de casos.

El tratamiento debe de ser individualizado para cada paciente, de acuerdo a la edad, el deseo de futuras gestaciones, la gravedad de los síntomas y el estadio de la enfermedad.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía ultraconservadora. Es útil en aquellos casos en que la enfermedad endometriósica afecta sólo de manera superficial. La simple vaporización de las lesiones visibles o su termocoagulación por vía endoscópica puede ser de provecho para su control. Sutton y Hill (54) señalan hasta un 70% de curación de las algias pélvicas en un grupo de pacientes tratadas de esta forma con seguimiento incluso de 1 año.

Cirugía conservadora. En caso de existir formaciones quísticas macroscópicas que afecten algún órgano (típicamente, los ovarios), se discute sobre el tipo de intervención que debe realizarse; desde la simple evacuación de la cavidad quística hasta la ablación del órgano afecto (55). Existe multitud de estudios para tratar de llegar a un tratamiento estándar del endometrioma ovárico. El más aceptado consiste en la resección completa de la pared quística, con preservación al máximo de la corteza ovárica residual, en especial cuando se desea preservar la capacidad genésica. Hoy día, salvo contadas contraindicaciones, la vía quirúrgica debe ser la laparoscópica y el equipo quirúrgico siempre debe estar preparado para un abordaje laparotómico en caso de necesidad (56).

Cirugía radical. Está reservada para pacientes sin deseo de gestación y con estadios muy avanzados de la enfermedad, donde otras terapéuticas se han visto desprovistas de éxito. En estos casos se procede a una histerectomía con anexectomía bilateral y resección de cualquier zona sospechosa de endometriosis abordable quirúrgicamente. Este grupo de pacientes, en general jóvenes maduras, se beneficiará de una correcta terapéutica hormonal sustitutiva a la menor dosis estrogénica posible (57).

Tratamiento médico

Se puede enfocar el tratamiento médico desde diversos puntos de vista: como tratamiento base, como tratamiento pre y posquirúrgico de la enfermedad o como tratamiento con fines paliativos, que nos ayude a conseguir un objetivo final, por ejemplo,

el embarazo (9,58).

Existen diversos fármacos que se han propuesto como útiles para la endometriosis, sobre todo en estadios leves de la enfermedad. Todos ellos pretenden inhibir la actividad del foco ectópico endometrial, con la idea de conseguir su destrucción por atrofia.

Inhibidores de las prostaglandinas (PG)

La relación entre endometriosis y PG parece bien establecida, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por tanto, son útiles en el control de la enfermedad aunque sólo han sido eficaces en estadios iniciales de ésta o en fases iniciales de recidivas (59).

Progestágenos

El mecanismo de acción propuesto para este grupo de fármacos consiste en conseguir decidualización de los focos, seguidos de una atrofia secundaria (estado pseudogestacional). Los progestágenos más utilizados son derivados de la progesterona (dihidroprogesterona, acetato de medroxipro-gesterona, etc.) o derivados de la 19-nor-testosterona. La vía de administración depende del fármaco y del tipo de paciente; hoy día, la opción preferida consiste en la administración por vía oral de acetato de medroxipro-gesterona (60).

Estudios recientes sugieren que el efecto beneficioso de la progesterona en la disminución de la dismenorrea, en comparación con placebo, es similar al del danazol. También se ha demostrado su eficacia en cuanto a la reducción del tamaño de los endometriomas aunque no hay mejora en la fertilidad de dichas pacientes.

Como efectos secundarios más frecuentes tenemos las metrorragias (38-47%), náuseas, tensión mamaria, retención de líquidos e incluso depresiones. En la mayoría de estudios fueron pocas las veces que las pacientes abandonaron el tratamiento por estas causas y todas ellas desaparecieron al poco tiempo de concluido el tratamiento.

Respecto a su conocido efecto desfavorable sobre las lipoproteínas está por establecerse el riesgo de coronariopatía en tratamientos cortos (de 6 a 9 meses).

Tratamiento combinado estroprogestágeno

En un principio se utilizaron dosis muy elevadas de estroprogestágenos, las cuales se demostraban útiles, pero mal toleradas. Hoy día, los anticon-

ceptivos orales (AO) son los más utilizados en este tipo de pacientes, con excelentes niveles de tolerancia. Asimismo existen pocos estudios sobre su eficacia como tratamiento de la enfermedad (61,62). La acción sobre los focos endometriósicos no ha estado bien establecida; inclusive, existen estudios que apuntan al aumento de estos mediante tratamiento. En cuanto a la efectividad para la disminución del dolor, tampoco está muy claro (63). En un estudio retrospectivo a gran escala que comparó el efecto de los AO de baja dosis con agonistas de la GnRH, se encontraron sólo pequeñas diferencias entre uno y otro; fueron los agonistas algo más efectivos en el control de la dispaurenia y dismenorrea, y con igual efectividad en cuanto a otros aspectos del dolor.

No existen datos concluyentes sobre la acción de los AO en cuanto a la fertilidad de las pacientes afectadas de endometriosis en comparación con el tratamiento quirúrgico y la conducta expectante.

Danazol

Es un fármaco derivado del 17alfa-etinil-testosterona con un efecto androgénico y anabólico. Es uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial (64). Su mecanismo de acción es múltiple y muy complejo, y actúa sobre la pulsatilidad de la GnRH, bloqueo de receptores estrogénicos y de la progesterona a nivel periférico.

Se utiliza en dosis de 400-800 mg/día, con una eficacia sintomática muy elevada, hasta del 80%. Se debe administrar en fase proliferativa inicial y debe acompañarse con algún tratamiento contraceptivo para evitar gestaciones concomitantes al uso del fármaco. También puede prescribirse por vía vaginal (65). Como efectos secundarios frecuentes aparecen el aumento de peso, acné, piel grasa, retención de líquidos, etc., la mayoría derivados del estado de hiperandrogenismo. Se recomienda su abandono en casos de desarrollo de hirsutismo, exantema cutáneo o cambios en el tono de voz. Cuando se suspende el tratamiento puede haber recurrencia del dolor (66).

Agonistas de la GnRH

Se trata de una terapia basada en la posibilidad de castración ovárica no quirúrgica y reversible de este grupo de pacientes, donde se sabe que la estimulación hormonal estrogénica es fundamental para el desarrollo de la enfermedad (67,68).

Con tratamientos continuados de 3 meses o más de análogos (buserelina intranasal, depósitos de goserelina subcutánea, o intramuscular de leuprorelina, etc.) se sabe que se obtienen niveles de 17beta-estradiol inferiores a 100 pmol/l, similares a los de las mujeres menopáusicas.

Hoy día varios estudios han demostrado su efectividad y, en comparación con el danazol, se consideran tanto o más efectivos y con mejor tolerancia a los efectos secundarios. Entre estos hay crisis de rubor y sudaciones, manchados, cefaleas, sequedad vaginal, etc., todos ellos reversibles una vez que se suspende el tratamiento en un período inferior a los 6 meses. Sobre la temida descalcificación ósea producida por los análogos, los últimos estudios parece que confirman que, si bien existe una pérdida de densidad cálcica a la altura de la columna vertebral (del 3% al 5%), éstas se recuperan una vez que se abandona el tratamiento, pero puede no ser así en tratamientos reiterativos y en pacientes muy jóvenes.

Aún está por estudiar el posible efecto negativo de dichos cambios en la concentración del calcio respecto a la homeostasia hidroelectrolítica.

Para paliar los efectos indeseables se han diseñado diferentes pautas con análogos y dosis de estroprogestágenos, que, sin restar efectividad al tratamiento, disminuyen o eliminan los efectos secundarios indeseables (terapia *add-back*) Los resultados de esta nueva terapia aún están por demostrarse (69).

Finalmente, parece razonable concluir que el tratamiento correcto de la endometriosis debe pasar por un estudio completo de los aspectos clínicos de la paciente que incluya la edad, el deseo de gestación, etc. A su vez, debe establecerse la terapia más adecuada, ya sea médica, quirúrgica o una combinación de ambas. De hecho, la utilización de ambas es hoy día, por norma general, el método más empleado en casos de endometriosis de moderada a grave, sin existir estudios serios que demuestren que este tratamiento combinado sea, en realidad, lo más efectivo.

REFERENCIAS

1. Shaw RW. Endometriosis. En: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL. Gynaecology. 2.^a edición. New York: Churchill Livingstone; 1997.p.457-474
2. Kirshon B, Poindexter AN III. Contraception: a risk for endometriosis. Obstet Gynecol 1988;71:829-831.

ENDOMETRIOSIS

3. Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. *Cancer* 1949;2:399-410.
4. Meyer R. Über den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyometitis sarcomatosa. *Zentralb Gynäkol* 1919;36:745-759.
5. Tzingounis VA, Cardamakias E. Modern approach to endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 1977;816:320-330.
6. Clement PB. Diseases of the peritoneum. Endometriosis. En: Kurman, RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 4ª edición. New York: Springer; 1994.p.660-679.
7. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981;35:696-698.
8. Rock JA, Dubin NM, Ghodgaonkar RB, Bergquist CA, Erozan YS, Kimball AW Jr. Cul-de-sac fluid in women with endometriosis: fluid volume and prostanoid concentration during the proliferative phase of the cycle – days 8-12. *Fertil Steril* 1982;37:747-752.
9. Brosens IA. Endometriosis. Current issues in diagnosis and medical management. *J Reprod Med* 1998;43:281-286.
10. Vasquez G, Cornillie F, Brosen IA. Peritoneal endometriosis: Scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1984;42:696-703.
11. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg* 1921;3:245-323.
12. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:681-684.
13. Hughesdon PE. The structure of the endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;44:481-487.
14. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauwereyns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: Histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-983.
15. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1014-1018.
16. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:568-569.
17. Muse K. Clinical manifestations and classification of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:813-822.
18. Luciano AA, Pitkin RM. Endometriosis: approaches to diagnosis and treatment. *Surg Ann* 1984;16:297-312.
19. The American Fertility Society. Management of endometriosis in the presence of pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:952-954.
20. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Ramón O, Gutiérrez de Terán G, Rodríguez-Escudero FJ. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-38.
21. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986;255:1904-1908.
22. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991;6:1404-1407.
23. Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:332-337.
24. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-331.
25. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:32-34.
26. Woodworth SH, Singh M, Yussman MA, Sanfilippo JS, Cook CL, Lincoln SR. A prospective study of the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1995;64:651-652.
27. Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:331-346.
28. Rambo WM, Johnson BL. Endometriosis mimics general surgical disease. *Am Surg* 1991;57:679-681.
29. Shah M, Tager D, Feller E. Intestinal endometriosis masquerading as common digestive disorders. *Arch Intern Med* 1995;155:977-980.
30. Sircus SI, Sant GR, Ucci AA Jr. Bladder detrusor endometriosis mimicking interstitial cystitis. *Urology* 1988;32:339-342.
31. Skor AB, Warren MM, Mueller EO Jr. Endometriosis of bladder. *Urology* 1977;9:689-692.
32. Elliot DL, Barker AF, Dixon LM. Catamenial hemoptysis. New methods of diagnosis and therapy. *Chest* 1985;87:687-688.
33. Slasky BS, Siewers RD, Lecky JW, Zajko A, Burkholder JA. Catamenial pneumothorax: The roles of diaphragmatic defects and endometriosis. *Am J Roentgenol* 1982;138:639-643.

34. Velasco Oses A, Hilario Rodríguez E, Santamaría García JL, Aramendi Sánchez T, Coma Corral MJ, Pérez Serrano L. Catamenial pneumothorax with pleural endometriosis and hemoptysis. *Diag Gynecol Obstet* 1982;4:295-299.
35. Descamps P, Cottier JP, Barre I, Rosset P, Laffont J, Lansac J, Body G. Endometriosis of the sciatic nerve: case report demonstrating the value of MR imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:199-202.
36. Moeser P, Donofrio PD, Karstaedt N, Bechtoldt R, Greiss FC Jr. MRI findings of sciatic endometriosis. *Clin Imag* 1990;14:64-66.
37. Thibodeau LL, Prioleau GR, Manuelidis EE, Merino MJ, Heafner MD. Cerebral endometriosis: case report. *J Neurosurg* 1987;66:609-610.
38. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280-287.
39. Arraiano MB, Gama I. Laparoscopic diagnosis of endometriosis. *Acta Med Port* 1997;10:665-668.
40. Grazia-Porpora M, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1997;68:765-779.
41. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-596.
42. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Scaetze E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentration of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986;45:630-634.
43. Hornstein MD, Harlow BL, Thomas PP, Check JH. Use of a new CA-125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 1995;10:932-934.
44. Pittaway DE, Douglas JW. Serum CA-125 in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 1989;51:68-70.
45. Pittaway D, Favez J. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790-795.
46. Koninckx PR, Muyltermans M, Moerman P, Meuleman C, Deprest J, Cornillie F. CA-125 concentration in ovarian "chocolate" cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum. *Hum Reprod* 1992;7:1314-1317.
47. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of Ca-125 concentrations as prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:321-324.
48. Molo MW, Kelly M, Radwanska E, Binor Z. Preoperative serum CA-125 and CA-72 in predicting endometriosis in infertility patients. *J Reprod Med* 1994;39:964-966.
49. Muscatello R, Cucinelli F, Fulghesu A, Lanzone A, Caruso A, Mancuso S. Multiple serum marker assay in the diagnosis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:265-269.
50. Pascual MA, Carreras O, Hereter L, Lopez Marín L, Penella J, Barri PN. Características ecográficas de los quistes endometriósicos. *Prog Obstet Ginecol* 1993;36:69-75.
51. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, Shetty AN, Maximovich Hricak H. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1997;17:639-655.
52. Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. *J Reprod Med* 1998;43:269-275.
53. Reedy S, Rock JA. Treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:387-392.
54. Sutton C, Hill D. Laser laparoscopy in the treatment of endometriosis. A 5-year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:181-185.
55. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: The role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994;62:63-66.
56. Hemmings R. Combined treatment of endometriosis. GnRH agonists and laparoscopic surgery. *J Reprod Med* 1998;43:316-320.
57. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod Med* 1998;43:287-292.
58. Kettel LM, Hummel WP. Modern medical management of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:361-373.
59. Venturini PL, Fasce V, Gorlero F, Ginocchio G. Chronic pelvic pain: oral contraceptives and non-steroidal anti-inflammatory compounds. *Cephalalgia* 1997;17:29-31.
60. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
61. Friedman AJ, Hornstein MD. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin "add-back" therapy for endometriosis-related pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:236-241.

ENDOMETRIOSIS

62. Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1995;64:474-481.
63. Metzger DA. Treating endometriosis pain: a multidisciplinary approach. *Semin Reprod Endocr* 1997;15:245-250.
64. Barbieri RL, Evans S, Kistner R. Danazol in the treatment of endometriosis. Analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982;37:737-742.
65. Iagarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1952-1956.
66. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP, Surrey E, Malinak LR, Moghissi K. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1998;70:293-296.
67. Shaw RW. The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:9-12.
68. Heinrichs WL, Henzl MR. Human Issues and medical economics of endometriosis. Three- vs six-month GnRh-agonist therapy. *J Reprod Med* 1998;43:299-308.
69. Lubianca JN, Gordon CM, Laufer MR. "Add-back" therapy for endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1998;43:164-172.

Correspondencia:

Dr. Pedro J Grases G.
Servicio de Anatomía Patológica
Instituto Universitario Dexeus
Paseo de la Bonanova, 69
08017 Barcelona
España
Teléfono y fax: 34-93-2118390

OMISIÓN

En el trabajo "Escafocefalias" publicado en esta Revista (*Gac Méd Caracas* 1999;107(1):68-74) fue omitido el nombre de un coautor, Dr. Jaime Krivoy. Los autores y el orden en que aparecen en el original son los siguientes:

Abraham Krivoy, Jaime Krivoy, Mauricio Krivoy, Alejandro Krajewsky.

Presentamos excusas.