

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN
ENDOMETRIOSIS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Candy Jessica Nohelia Boj Tacatic

Ana Keren Alfaro Osorio

Médico y Cirujano

Guatemala, Guatemala, septiembre 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. CANDY JESSICA NOHELIA BOJ TACATIC 201400240 2621985680110
2. ANA KEREN ALFARO OSORIO 201400244 2961159750114

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el siete de septiembre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. CANDY JESSICA NOHELIA BOJ TACATIC 201400240 2621985680110
2. ANA KEREN ALFARO OSORIO 201400244 2961159750114

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS

Trabajo asesorado por el Dr. Marvin Estuardo Trejo García y revisado por la Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el siete de septiembre del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG




Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD.
Decano



Guatemala, 7 de septiembre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotras:

1. CANDY JESSICA NOHELIA BOJ TACATIC
2. ANA KEREN ALFARO OSORIO



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS

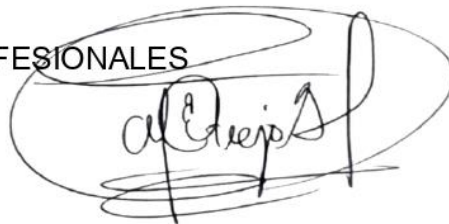
Del cual el asesor y el revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

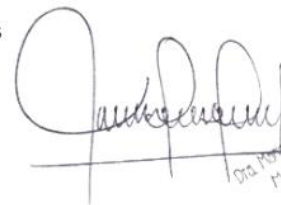
Asesor: Dr. Marvin Estuardo Trejo García

Revisora: Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis

Reg. de personal 20140450



Dr. Marvin E. Trejo García M.Sc.
Ginecología y Obstetricia
Col. 15,439



Dra. María Alejandra Monterroso
Médica U. Cirujana
Col. 16,618

DEDICATORIA

- A mis padres** Rosa María Osorio Santos y Fares Yamil Alfaro porque son la razón de mi existencia. Esto es tan solo un poco de lo mucho que les debo.
- A mi hermana** Cynthia Yudira Alfaro Osorio, por enseñarme a vivir con regocijo y ser mi mejor compañía.
- A mi familia** Especialmente, a mi abuela Ana Santos y mi bisabuela Elvira Alfaro, por ser mis ángeles guardianes. A mis tíos y primos por su cariño y apoyo incondicionales.
- A mis amigos** Por animarme a seguir adelante y preocuparse genuinamente por mí.
- Ana Keren Alfaro Osorio
- A Dios** Por estar conmigo en cada paso que doy y ser quien permite cada logro en mi vida.
- A mis padres** Marcelina y Victoriano porque se merecen todo lo bueno de esta vida y quiero honrarlos en todo lo que pueda, gracias por cumplirme uno de mis sueños más grandes de la vida.
- A mis sobrinas** Belén y Emma, por alegrarme la vida e inspirarme a ser mejor.
- A mis hermanos** Zully, Kelly, Tiffani y Samuel por apoyarme en todo momento y nunca dejarme sola.
- A mi familia** Por su apoyo y oraciones constantes por mí. Especialmente a mi cuñado Diego, por tu apoyo incondicional y por acompañarme en cada etapa hospitalaria.
- A mis amigos** Por animarme siempre durante este camino.

Candy Jessica Nohelia Boj Tacatic

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Por darnos la vida, guiar nuestro camino y permitirnos llegar a este momento tan importante en nuestra formación profesional.
A la vida	Por demostrarnos que siempre se puede aprender algo nuevo cada día.
A nuestras familias	Por todos los esfuerzos que han realizado para que podamos cumplir nuestros sueños. Además del amor y ayuda que nos han brindado en cada etapa.
A nuestra alma máter	Por darnos la oportunidad de cultivar nuestros conocimientos.
A la medicina	Por permitirnos descubrir un mundo totalmente nuevo y sorprendente.
A nuestras revisoras y asesor	Dra. Karin Slowing, Dra. María Alejandra Monterroso y Dr. Marvin Trejo, por la dedicación, tiempo y orientación que nos aportaron durante todo este proceso.

ÍNDICE

Introducción.....	i
Planteamiento del problema.....	ii
Objetivos.....	iv
Métodos y técnicas.....	v
Capítulo 1. Exámenes de imagen para el diagnóstico de endometriosis.....	1
Capítulo 2. Biomarcadores serológicos para el diagnóstico de endometriosis.....	8
Capítulo 3. Intervenciones quirúrgicas y su utilidad en el diagnóstico de endometriosis.....	15
Capítulo 4. Utilidad de la histopatología en el diagnóstico de endometriosis.....	20
Capítulo 5. Análisis.....	29
Conclusiones.....	33
Recomendaciones.....	34
Referencias bibliográficas.....	34
Anexos.....	48



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran

PRÓLOGO

Esta monografía ha sido elaborada por las autoras con el propósito de describir la actualización de métodos diagnósticos en endometriosis. La monografía se divide en cinco capítulos; el primero describe los métodos de imagen para el diagnóstico de endometriosis, entre ellos el ultrasonido y la resonancia. En el segundo capítulo, se profundiza en los biomarcadores serológicos para el diagnóstico de endometriosis y su precisión. El tercero describe el diagnóstico post tratamiento quirúrgico tradicional y laparoscópico de la endometriosis. El cuarto capítulo evidencia la utilidad de los estudios histopatológicos para el diagnóstico de endometriosis. Finalmente, en el quinto capítulo se realiza el análisis de la información presentada en los capítulos anteriores. Por último, se presentan las conclusiones y recomendaciones.

La elaboración de este trabajo monográfico es el producto de la gestión de la información a través de la revisión exhaustiva y metodológica de materiales bibliográficos, seguido del análisis y síntesis de esta. Se tomaron en cuenta distintos tipos de bibliografía en los idiomas español, inglés y portugués en las cuales se exponen diferentes puntos de vista, incluyendo las conclusiones de las autoras mediante el desarrollo del tema.

Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis
Maestría en Salud Pública con énfasis en Epidemiología

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la primera descripción de la endometriosis fue realizada por Carl von Rokitansky en 1860, la caracterización adecuada de la enfermedad todavía es un tema que se sigue discutiendo en la actualidad.¹ Para muchas mujeres, el camino hacia el diagnóstico de la endometriosis es largo y está repleto de obstáculos y diagnósticos erróneos. Entre los desafíos que no parecen querer abandonar el camino para lograr describir la enfermedad se mencionan dos problemas limitantes: el primero es el estándar de oro, con base en un procedimiento invasivo, el cual en muchas ocasiones no es de fácil acceso, ya sea por su disponibilidad como tal o por el costo que implica. Y, segundo, la sintomatología inespecífica de la enfermedad, que si bien, puede darse la libertad de presentarse o no, retrasa significativamente el diagnóstico.²

Esta situación se torna aún más alarmante al tomar en consideración el hecho de que se estima que la endometriosis afecta alrededor del 10 al 15% de todas las mujeres en edad reproductiva, ¡y no solamente eso! También se ha documentado que afecta al 70% de las féminas que refieren dolor pélvico crónico.³

Por otro lado, podría catalogarse a esta enfermedad como una situación misteriosa, ya que no solo se ha descrito en diferentes grupos de la sociedad sin importar su etnia, raza o condición económica, sino también se han encontrado lesiones endometriales en un largo listado de ubicaciones, como los órganos reproductivos, el peritoneo pélvico e incluso sitios más lejanos como los riñones, los pulmones e incluso la cavidad nasal. Sin embargo, las incógnitas permanecen sin una respuesta concreta: ¿Cómo sucede todo esto y por qué razón?^{4,5}

Atendiendo a todo lo expuesto previamente, esta monografía se toma la libertad de abrir paso a otra pregunta más: ¿Cuáles son los métodos diagnósticos empleados actualmente en endometriosis? Y en un intento por brindar una respuesta, se opta por trabajar con un diseño descriptivo, mediante la compilación de datos obtenidos de documentos de carácter científico, que se buscan mediante descriptores relacionados con el tema. De esta manera, se obtiene un producto de cuatro capítulos que describen los métodos que se han utilizado a lo largo de la última década, y un último capítulo final en el que se aborda el análisis de situación actual de la enfermedad con respecto a las diferentes herramientas diagnósticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y lesiones similares al estroma fuera del útero.^{3,6,7} Este padecimiento es estrógeno-dependiente y, por lo general, se observa en una de cada diez mujeres en edad reproductiva.^{8,9} De acuerdo con proyecciones del Banco Mundial, se estimó en el año 2010 que afectaría a más de 176 millones de mujeres a nivel mundial..⁸ Sin embargo, solo una fracción de ellas serían diagnosticadas. Esto último se debe a que, a pesar de que algunas pacientes suelen referir síntomas, tales como: metrorragia, dismenorrea, dispareunia, disquécia, disuria o dolor pélvico, la presentación clínica es variable y también pueden ser asintomáticas.^{3, 7,10} Esta patología puede variar en su localización, ya que puede encontrarse en los ovarios, los ligamentos uterinos, el saco de Douglas y las trompas uterinas, pero también se han encontrado implantes endometriales en otros sitios.^{7,11} Por lo general, se realiza un diagnóstico preliminar con base en el historial clínico, ya que la mayoría de las pacientes presentan resultados normales durante el examen físico. No obstante, el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis es la inspección pélvica por vía laparoscópica, con o sin ulterior confirmación histológica de la biopsia.^{7,12}

Se ha sugerido que la severidad de la enfermedad puede variar dependiendo de la raza o etnia de las pacientes.¹³ Sin embargo, obtener datos poblacionales sobre la prevalencia de la endometriosis es una tarea difícil. De acuerdo con una revisión sistemática de estudios realizados en Estados Unidos, Europa (Italia, Reino Unido, Alemania, Suiza) e Israel, la prevalencia de la endometriosis en la población en general varía entre el 0.8 % al 28.6 % y, en términos específicos, se estimó una prevalencia del 1.4 % en los estudios europeos y 15.4 % en los asiáticos.¹⁴ En Estados Unidos, se calcula que más de 4 millones de mujeres en edad reproductiva han sido diagnosticadas con endometriosis, pero también se estima que 6 de cada 10 de los casos no son identificados. Debido a ello, más de 6 millones de mujeres estadounidenses podrían experimentar consecuencias de la enfermedad sin entender el porqué de sus síntomas.²

En un estudio retrospectivo realizado en 145 centros pertenecientes a la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), durante el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2012, se menciona la participación de 22 416 mujeres infértiles menores de 40 años de edad, y en 3 583 de los casos, la infertilidad estaba asociada a endometriosis. Sin embargo, su objetivo no estaba orientado al estudio de los endometriosis como tal, sino su relación con la infertilidad.¹⁵ En el caso de Guatemala, no se encuentran datos oficiales sobre la situación de la endometriosis a nivel nacional, únicamente, se reportó en el Instituto Guatemalteco de Seguridad

Social que se atendieron 3 740 pacientes con diagnóstico de endometriosis durante el intervalo de enero del 2007 a mayo del 2014.¹⁶

En países en donde el acceso a la salud es limitado, la endometriosis debería ser un tema de preocupación para los sistemas de salud, pues existen estudios que indican que los costos del tratamiento de esta patología pueden equipararse a la carga asociada a otras enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, entre otras.^{11,17} De igual forma, la endometriosis puede considerarse como un problema para la Salud Pública no solo por los costos de atención que representa, sino porque perjudica la calidad de vida, especialmente las relaciones íntimas y los aspectos psicológicos y sociales de quienes la padecen.^{2,17}

Aunque las primeras descripciones de la enfermedad datan desde el año 1860,¹⁸ su abordaje aún es desafiante debido a la variabilidad de sus manifestaciones. Esto dificulta un diagnóstico oportuno para el manejo de los síntomas y el pronóstico de respuesta a las terapias. Desafortunadamente, el inicio de los síntomas puede representar un retraso de alrededor de 6. 7 hasta 10 años para el diagnóstico de pacientes entre los 18 y 45 años de edad.^{19,20}

El retraso en el diagnóstico de la enfermedad es un fenómeno mundial, incluso en países donde la atención en salud es universal.² La laparoscopia se ha establecido como el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en países de ingresos medios, alta desigualdad y débil sistema público de salud, como es el caso de Guatemala, el acceso a esta cirugía podría considerarse como un privilegio al que no todas las mujeres con sintomatología sugestiva tienen acceso. Además, es un procedimiento invasivo con posibles riesgos quirúrgicos, por lo que es necesario contar con algún método diagnóstico menos invasivo y de bajo costo, útil para predecir la enfermedad y su extensión.²¹ De esta forma, el diagnóstico no se pasaría por alto,¹¹ y podría realizarse una referencia temprana para aliviar el dolor, prevenir la progresión de la enfermedad y, de ser posible, preservar la fertilidad de las pacientes afectadas.⁷

La finalidad de este trabajo es proporcionar información concisa y actualizada sobre la utilidad de los diferentes métodos utilizados en el mundo para realizar el diagnóstico de endometriosis. De manera que se pueda aumentar el índice de sospecha de la patología, la inclusión de la misma en los diagnósticos diferenciales y, en consecuencia, la realización un diagnóstico y un tratamiento adecuado.

Para el efecto, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los métodos que se usan actualmente en el diagnóstico de endometriosis?

OBJETIVOS

Objetivo general

Actualizar el conocimiento sobre los métodos diagnósticos empleados para endometriosis.

Objetivos específicos

1. Describir los exámenes de imagen que se emplean para el diagnóstico de endometriosis.
2. Identificar los biomarcadores séricos más utilizados en el diagnóstico de endometriosis.
3. Documentar los usos de las intervenciones quirúrgicas en el diagnóstico y manejo de la endometriosis.
4. Discutir la utilidad de la histopatología en el diagnóstico de endometriosis.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de compilación, en el cual se ejecutó una revisión de la bibliografía, en donde estaba descrito el uso de los exámenes de imagen, los biomarcadores séricos, las intervenciones quirúrgicas, la histopatología y su aporte en el diagnóstico de endometriosis.

Diseño

Para el desarrollo de la monografía se usó un diseño descriptivo, de manera que se pudo detallar los diferentes métodos utilizados en el mundo para el diagnóstico de endometriosis.

Descriptores

Con respecto a la estandarización de los términos médicos utilizados, emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), los cuales han sido recolectados y organizados por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) y están disponibles en su versión electrónica en su Biblioteca Virtual en Salud (BVS). También se utilizaron los Medical Subject Headings, (MeSH), creados por The National Library of Medicine. Utilizando estos catálogos, también se seleccionaron calificadores y conceptos relacionados. De igual forma, se realizó una búsqueda avanzada utilizando operadores booleanos e indicando que el año de publicación debía ser entre enero del 2011 y junio del 2020, de manera que se pudiera establecer los límites de la consulta. Los descriptores que se emplearán en este estudio se mencionan en la Tabla No. 1 (ver anexo).

Selección de fuentes de información

Fuentes primarias

Base de datos:

- Google Scholar
- The National Library of Medicine (NLM), mediante el buscador de datos PubMed
- Scientific Electronic Library Online (SciELO)
- Cochrane Library
- Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS)
- Biblioteca Virtual en Salud de Guatemala
- Base de datos de Tesis de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC)

Fuentes secundarias

- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)
- Instituto Nacional de Estadística (INE)
- Biblioteca Central de la USAC

- Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC

Selección del material a utilizar

Para la búsqueda de la bibliografía se utilizaron los idiomas inglés y español. A continuación, se mencionan los criterios de inclusión:

- Idioma de publicación: inglés, español y portugués.
- Años de publicación: enero del 2011 a junio del 2020.
- Diseño de los estudios: revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, estudios exploratorios y estudios de casos y controles.
- Unidad de estudio: Mujeres en quienes se haya realizado: examen de imagen, biomarcador sérico, intervención quirúrgica (por videolaparoscopia o laparotomía) y confirmación histológica de la pieza anatomopatológica.

Análisis

Al finalizar la búsqueda de la información, se realizó una lectura completa de cada artículo, organizándolos en carpetas en concordancia con los capítulos en donde serían más útiles. Simultáneo a la lectura, se evaluó que la información recolectada cumpliera con los criterios de inclusión y proporcionara datos relevantes sobre el tema de estudio. De manera que se buscó cumplir con los objetivos de la investigación, y en consecuencia, generar conclusiones y recomendaciones sobre los datos obtenidos. Para la elaboración de las referencias bibliográficas en estilo Vancouver se utilizó el programa de Zotero.

CAPÍTULO 1. EXÁMENES DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

SUMARIO

- **Ultrasonido pélvico**
- **Ultrasonido transvaginal**
- **Ultrasonido transrectal**
- **Resonancia magnética**

El diagnóstico de endometriosis continúa siendo desafiante en la práctica clínica. Es primordial un interrogatorio y un examen físico completo que, aunque no permiten establecer un diagnóstico, son oportunos para la identificación de los síntomas sugestivos de esta patología y justifican los estudios diagnósticos complementarios. Es importante señalar que una evaluación con resultados normales no descarta la enfermedad, debido a que el examen físico es insuficiente para establecer la ubicación de las lesiones de endometriosis. Por ello se considera necesario el uso de estudios de imagen.²² Las pruebas de imagen más utilizados para el estudio de endometriosis actualmente son el ultrasonido en sus diferentes modalidades y la resonancia magnética.^{23,24}

1.1 Ultrasonido pélvico

El ultrasonido es una técnica de diagnóstico médico que se basa en la acción de ondas de ultrasonido, obteniendo las imágenes mediante el procesamiento de ecos que se reflejan en las estructuras corporales estudiadas. El ultrasonido pélvico es la modalidad de estudio de imagen más utilizada para evaluar el endometrio desde su técnica transabdominal y transvaginal. Partiendo del conocimiento del endometrio normal, este estudio permite combinar en tiempo real la palpación y la visualización de las imágenes de la zona dolorosa, dando así la oportunidad de un diagnóstico.²⁶

El endometrio normal está compuesto por dos capas. El grosor varía según la etapa del ciclo menstrual. Se considera que el mejor momento para evaluar el endometrio es inmediatamente después de la menstruación. En ese momento se observa una delgada línea ecogénica que debe medir 1-4 mm. En la fase proliferativa, la primera mitad del ciclo menstrual, el endometrio mide de 4-8 mm. Durante la ovulación se observa una imagen hipoeoica que corresponde a la capa funcional central del endometrio, una imagen trilaminar ecogénica, correspondiente a las dos capas basales del endometrio hiperecoico y la cavidad endometrial colapsada. Después de la ovulación, la fase secretora, que corresponde a la segunda mitad del ciclo menstrual, el endometrio se observa uniformemente ecogénico y mide hasta 14 mm.²⁷

El ultrasonido pélvico es el estudio inicial que se realiza en las mujeres que son evaluadas por sospecha de endometriosis. Esto con el propósito de explicar los síntomas, mapear la ubicación de las lesiones y evaluar la gravedad, previo a iniciar terapia médica o decidir si es necesaria una intervención quirúrgica.²⁸ Es principalmente útil en el diagnóstico de endometriomas, que son una forma de endometriosis que se encuentra localizada dentro de los ovarios. Se les ha denominado “quistes de chocolate” y radiológicamente se ven como ecos homogéneos de vidrio esmerilado con un punteado fino presente hasta en el 95% de los casos. El grosor de la pared del quiste no tiene significancia. Aunque la poca vascularización y la forma fina de la pared orientan el diagnóstico de endometrioma.²⁹

En la actualidad existe evidencia que apoya el uso de ultrasonido para la búsqueda de endometriosis extraovárica, específicamente la endometriosis infiltrante profunda, que consiste en implantes de endometriósicos que penetran tejido a 5 mm o más del tejido que está siendo invadido.²⁹ Hasta la fecha se han publicado diferentes abordajes ecográficos, sin embargo, ninguno ha sido validado como método diagnóstico definitivo de endometriosis.²⁸

1.2 Ultrasonido transvaginal

El ultrasonido transvaginal permite una exploración extensa de la pelvis y se ha considerado como examen radiológico de primera elección, por lo que debe realizarse de forma rutinaria para el diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda. Sus características incluyen: sencillez, buena tolerancia, precisión para el diagnóstico de lesiones endometriósicas de la pared intestinal.^{22,30} Aunque es importante considerar que es un estudio que depende de la habilidad del operador, pues la realización por un experto aumenta la tasa de detección y los operadores inexpertos colaboran a aumentar el retraso en el diagnóstico. Su precisión diagnóstica varía para las diferentes ubicaciones de endometriosis.²³ Los endometriomas son fácilmente identificados por esta técnica.³¹ También es útil en el diagnóstico de endometriosis en ligamentos uterosacros. En pacientes con endometriosis profunda ayuda a determinar el nivel de infiltración del recto, colon sigmoideo distal y el tabique rectovaginal.³²

Actualmente, se han descrito diferentes técnicas de ultrasonido transvaginal para aumentar el rendimiento diagnóstico. Estas consisten en la introducción de medio de contraste en la vagina o en el recto, según sea la ubicación de sospecha, ya que en algunas ocasiones el ultrasonido transvaginal es positivo para endometriosis pero por si solo no es capaz de identificar claramente la enfermedad. En estos casos, la información obtenida en la evaluación física e interrogatorio debe permitir identificar la técnica modificada que sea más apropiada para la paciente, esto debido a que cada técnica modificada ofrece mejor especificidad y sensibilidad para diferentes sitio de endometriosis.³³

1.2.1 Sonografía de contraste salino

Técnica que consiste en la introducción de solución salina en la vagina para distenderla. Esto permite una visualización más completa de sus paredes, bolsa de Douglas, ligamentos úterosacros y tabique rectovaginal, creando una ventana acústica entre la sonda transvaginal y las estructuras que rodean la vagina. Una vez detectada una lesión por endometriosis, se procede a registrar la ubicación y el grado de infiltración. Los focos endometriósicos se presentan como estructuras hipoeoicas irregulares a nivel de las paredes vaginales que, en ocasiones infiltran las estructuras circundantes. Las lesiones que sobresalen del fondo de saco vaginal posterior se clasifican como endometriosis profunda de saco vaginal, las que infiltran el tabique rectovaginal se consideran como endometriosis profunda rectovaginal; y cuando se observa que infiltran la pared rectal mediante maniobra de Valsalva o con presión con la sonda, se considera endometriosis profunda rectal.³⁰

Esta técnica identifica hasta el 93.5% las lesiones de endometriosis, con una sensibilidad del 93.5% y una especificidad del 87.5% en la detección de endometriosis profunda posterior. Se ha descrito una mayor especificidad y sensibilidad de esta técnica para la detección de nódulos endometriósicos posteriores profundos en el fórnix vaginal, ligamentos úterosacros, respecto a la técnica de ultrasonido transvaginal convencional y la resonancia magnética. Sin embargo, no se ha descrito mayor utilidad para detectar lesiones que infiltran el intestino.³⁰

1.2.2 Ultrasonido transvaginal guiado por dolor

Con base en que los nódulos de endometriosis pueden provocar dolor, esta es una técnica en la que se le indica a las pacientes que durante el examen ecográfico reporten el momento en el que sienten dolor para determinar qué puntos son sensibles a una suave presión con la sonda, y así prestar especial atención a la evaluación de estos sitios. Es útil para la detección de endometriosis vaginal y rectal profunda con una sensibilidad del 90% y especificidad del 95%.²⁹ Es una técnica que tiene una buena especificidad para la endometriosis infiltrante profunda del rectosigmoideo con 86% pero cuenta con menor sensibilidad de 73%, siendo entonces poco útil para la exclusión de endometriosis que afecta el rectosigmoideo.³⁴

1.2.3 Signo del deslizamiento

Este signo se ha descrito para el diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda rectal, mediante una evaluación en tiempo real. Se realiza introduciendo el transductor en el fondo de saco vaginal posterior y se moviliza hacia atrás. Con esto se evalúa el movimiento del recto contra la pared vaginal y la pared uterina posterior. Si el útero o el cuello uterino no se deslizan libremente sobre el colon rectosigmoideo es considerado como signo de deslizamiento negativo, lo cual confirma la presencia de adherencias o pelvis obliterada. Esto es sugestivo de

endometriosis rectosigmoidea y presenta una sensibilidad de 85% y especificidad de 96%. Considerando que este signo puede estar presente por adherencias relacionadas a cirugías previas, debe evaluarse esta posibilidad en el contexto de endometriosis.^{29,35}

En la ecografía, los implantes de endometriosis profunda tienen una apariencia sólida con inflamación fusiforme de la pared intestinal y el intestino circundante muestra peristaltismo. Sin embargo, las lesiones sólidas se visualizan inmóviles y con falta de flujo sanguíneo con Doppler. Los focos de endometriosis infiltrante profunda pueden aparecer como una imagen tubular con márgenes ligeramente irregulares y una cola engrosada, semejando a un cometa. La combinación de esta imagen de cometa y el signo de deslizamiento negativo es altamente sugestiva de endometriosis infiltrante profunda.^{29,35}

1.2.4 Ultrasonido transvaginal con contraste rectal

Esta técnica facilita la identificación de endometriosis rectosigmoidea por medio de la infusión de solución salina a través de un catéter que alcanza el recto. Esto provoca la distensión intestinal que permitirá evaluar los nódulos intestinales y determinar la profundidad de la infiltración. La endometriosis intestinal está presente hasta en un 37% de pacientes con endometriosis. Los nódulos endometriósicos pequeños generalmente se localizan en la superficie de la serosa intestinal. El tratamiento no es necesario ya que causa pocos síntomas. Por otro lado, los focos endometriósicos de gran tamaño llegan a infiltrar la pared del intestino y causar diversidad de síntomas. Cabe mencionar que el colon derecho está fuera del campo de visión de ultrasonido transvaginal, por lo que este estudio puede ser de gran utilidad en caso de endometriosis localizada en esta área.³⁶

1.2.5 Ultrasonido transvaginal con preparación intestinal

Se ha propuesto el uso de preparación intestinal entre las diferentes técnicas modificadas de ultrasonido transvaginal con el fin de mejorar la precisión diagnóstica. Esta técnica beneficia el diagnóstico de endometriosis en el rectosigmoideo, el cual puede afectar entre el 9% y el 22% de todas las mujeres con endometriosis comprobada. Esta ubicación de endometriosis únicamente puede sospecharse en el 40% al 68% de los casos mediante la exploración física, e incluso, puede ser pasada por alto durante la laparoscopia. Por tal motivo un estudio preoperatorio preciso es indispensable.^{32, 37,38}

La preparación intestinal consiste en una dieta baja en grasas un día antes del estudio y la utilización de enemas apenas algunas horas antes de la realización del estudio. Esto con el fin de eliminar cualquier residuo rectal y gas en el rectosigmoideo. Se debe examinar conforme sea posible, la pared rectal anterior, unión rectosigmoidea, colon sigmoides inferior. Se sospecha de afectación intestinal si se observa una lesión larga, nodular e hipoecogénica adherida a la pared

del recto, y se considera endometriosis infiltrante profunda cuando las lesiones alcanzan la capa muscular propia. Debe evaluarse el número de nódulos intestinales, los cuales deben también ser medidos, diferenciar la capa más profunda del recto que está siendo afectada por la lesión, determinar un porcentaje de intestino afectado y medir la distancia de las lesiones con el borde anal.^{32, 37,38}

Cuando se comparan los estudios realizados con y sin preparación intestinal, se concluye que la precisión diagnóstica es significativamente mayor para el estudio realizado con preparación intestinal. Diferentes estudios también han reportado mejores sensibilidad y especificidad en comparación con la laparoscopia.^{32, 37,38}

1.3 Ultrasonido transrectal

El ultrasonido transrectal sigue siendo importante como modalidad no invasiva para el diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda. Es una excelente opción en pacientes vírgenes en quienes el ultrasonido transvaginal no es aplicable. Su precisión diagnóstica para endometriosis en diferentes lugares se puede comparar con la precisión del ultrasonido transvaginal.³⁹

En la práctica gastrointestinal se considera la prueba estándar para evaluar las lesiones que infiltran la pared intestinal, ya que tiene una alta precisión en la determinación de la profundidad. Los buenos resultados obtenidos sobre la presencia y la profundidad de endometriosis de sigmoides, recto y tabique rectovaginal justifican suficientemente su aplicación clínica. En su presentación intestinal, la endometriosis se ubica frecuentemente en el recto y colon sigmoides hasta en un 95% de los casos. Puede presentarse también en más de un segmento intestinal en el 39%.³²

1.4 Resonancia magnética

Como ya se ha mencionado, el estudio de imagen de primera elección para endometriosis es la ecografía. Sin embargo, no es suficiente para dar información sobre casos complejos y en algunos casos para la planificación quirúrgica. Por ello, la resonancia magnética está siendo usada con más frecuencia para estos casos. Existen estudios que sugieren que es útil en el diagnóstico de lesiones endometriósicas profundas y que tiene mayor capacidad para detectar lesiones pequeñas. Pero muchas veces, por los altos costos el acceso a este estudio es limitado.

25

Este estudio permite la evaluación de todos los órganos pélvicos y tiene una alta especificidad para diferenciar endometriosis de otras lesiones quísticas de ovarios. Es un método que debe realizarse en todos los casos de endometriosis pélvica profunda, ya que permite el

mapeo preciso de los focos de endometriosis y se acepta como una técnica de imagen válida para la evaluación de endometriosis infiltrante profunda antes de la cirugía.^{32,34} A diferencia del ultrasonido transvaginal, este no depende de la experiencia del operador.

Este estudio es superior al ultrasonido transvaginal en la detección de endometriosis en el tabique rectovaginal porque con el equipo de ultrasonido el campo de visión es limitado pues la sonda no puede rotar perpendicularmente a la pared vaginal, limitando el campo de visión solo a la unión rectosigmoidea. Otra ventaja es que, este estudio puede determinar la distancia entre un nódulo endometriósico hasta la unión anal. Esto es importante porque da lugar a una adecuada planificación preoperatoria. Aunque no son diagnósticas, las imágenes pueden identificar hallazgos altamente sugestivos de endometriosis y mapear la ubicación y extensión de la enfermedad, lo cual es extremadamente importante para la planificación quirúrgica.²⁹

La resonancia magnética tiene menor sensibilidad y especificidad que el ultrasonido transvaginal y transrectal para determinar el grado de infiltración de lesiones en la pared intestinal, no así para las localizaciones rectovaginal y uréter en donde se ha registrado mayor precisión diagnóstica.^{32, 39,40}

Si bien no existe información en la literatura que indique un orden secuencial en los estudios para endometriosis, se ha recomendado la resonancia magnética como el estudio de segunda elección para el estudio preoperatorio de endometriosis profunda. No existe información clara en la literatura sobre las indicaciones de la resonancia magnética para el estudio de endometriosis, pero aproximadamente más del 90% de exámenes realizados se hacen para estadificar la endometriosis pélvica profunda.⁴¹

El uso de contraste intravenoso en RMN puede ser útil para diferenciar un endometrioma de un quiste ovárico lúteo o un absceso tuboovárico. Considerando que la endometriosis y la enfermedad inflamatoria pélvica pueden confundirse fácilmente, el uso de medio de contraste como el gadolinio es útil para proporcionar un fuerte realce de la pared dentro de las masas anexiales sugiriendo así enfermedad inflamatoria pélvica.⁴¹

Debido a los altos costos y la disponibilidad limitada, la resonancia magnética no se implementa con frecuencia en la práctica clínica habitual. Aunque un número creciente de estudios sugiere que tiene una función en el diagnóstico de lesiones endometrióticas profundas y una mayor capacidad que otras modalidades para detectar lesiones pequeñas.⁴¹

Los avances tecnológicos en estudios de imagen han dotado de herramientas de diagnóstico y muchos estudios se han enfocado en analizar el alcance, utilidad y precisión de ellos, con el fin de reducir el tiempo de diagnóstico de la endometriosis. Actualmente se considera

que ningún estudio de imagen es suficiente para el diagnóstico de esta patología sino pueden ser útiles para obtener hallazgos sugestivos de endometriosis. También permiten, junto al examen físico, ubicar y visualizar la extensión de las lesiones, todo lo cual da un punto importante de partida para la planificación de la terapéutica a seguir. ⁴⁰

CAPÍTULO 2. BIOMARCADORES SEROLÓGICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

SUMARIO

- **CA-125**
- **CA-199**
- **Citoquinas**
- **Proteína C Reactiva (PCR)**
- **microARN (miARN)**

Aunque el método diagnóstico más preciso para endometriosis es la evaluación histológica de las lesiones resecadas por vía laparoscópica, se han desarrollado exámenes auxiliares con menor grado de invasión: los marcadores serológicos.⁴² Un biomarcador hace referencia a una molécula que puede encontrarse en el torrente sanguíneo u otros tejidos o líquidos corporales y su identificación permite utilizarlo como un signo para revelar la condición de algún padecimiento o la respuesta ante un tratamiento.⁴³ En el caso de este padecimiento se describen los macrófagos y citoquinas activas como las interleucinas 6 (IL-6) y 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la proteína C reactiva (PCR) y los microARN, que se han estudiado como posibles marcadores serológicos.

2.1 CA-125

El antígeno de cáncer 125 (CA-125) es una proteína, miembro de la familia de glicoproteínas mucinas, codificada por el gen MUC-16.⁴⁴ Sin embargo, su determinación bioquímica ha producido datos sugerentes sobre su rol como una proteína, una mucina, un carbohidrato o una glicoproteína asociada a la membrana. El primer análisis bioquímico del antígeno CA-125, fue purificado de la leche humana, y se sugirió que era un antígeno sialilsacárido transportado por una glicoproteína de mucina.⁴⁵ Con base en su estructura genética, se sugiere que el antígeno del CA-125 es una proteína transmembrana que contiene un dominio extracelular, una región transmembrana y un dominio intracelular.^{45,46}

El CA-125 fue descubierto por primera vez como un antígeno de cáncer ovárico en 1981.⁴⁷ Se identificó en seis líneas celulares del carcinoma ovárico epitelial en los tejidos tumorales de pacientes con cáncer ovárico que reaccionaron al anticuerpo monoclonal OC125.⁴⁸

El nivel de referencia de un nivel sérico normal de CA-125 es menor de 35 U/ml.⁴⁶

Su utilidad es como marcador biológico del cáncer ovárico, pero otras neoplasias también pueden presentar elevación del CA-125, entre ellas, las originarias en el endometrio, las trompas uterinas, los pulmones, la mama y el tracto gastrointestinal. Los niveles séricos del CA-125 también pueden estar elevados en mujeres con endometriosis, notablemente en las formas

moderadas y severas de la enfermedad, en presencia de endometriomas ováricos o en lesiones de endometriosis profunda.^{42,44}

A pesar de carecer de especificidad y sensibilidad para esta patología, el CA-125 es la glicoproteína que se ha utilizado con mayor frecuencia en su estudio como biomarcador para la endometriosis.⁴⁹

De acuerdo con un metaanálisis de 23 estudios en el que se compararon los niveles séricos de CA-125 y la presencia de endometriosis confirmada por laparoscopia, se confirmó que en una muestra de mujeres con síntomas sugestivos de endometriosis que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, la presencia de los niveles séricos elevados de CA-125 preoperatorios estaba fuertemente relacionada con la presencia de formas más severas de la enfermedad, el endometrioma ovárico y la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).⁴⁴

El aumento del CA-125 está relacionado con los endometriomas ováricos y el volumen de las lesiones profundas. Por lo tanto, la presencia de una dosis sérica de CA-125 en una paciente joven con clínica de endometriosis, aumenta la sospecha de la enfermedad, pero su valor normal no excluye el diagnóstico. Después de la escisión quirúrgica de la endometriosis, el CA-125 aún puede ser utilizado para monitorear la resección quirúrgica completa y eventual recidiva de la enfermedad. En conclusión, el estudio demostró que la presencia de niveles séricos elevados de CA-125 ($> 0 = a 35$ U/ml) en una mujer con síntomas dolorosos sugestivos de endometriosis, tiene una correlación alta con la presencia de lesiones de EPI, especialmente si no hay evidencia ultrasonográfica de endometrioma ovárico. En tal caso, se recomienda realizar un mapeo completo por imagen previo a la cirugía.⁴⁴

En un estudio transversal realizado entre el 2013 y el 2014, se encontró una fuerte asociación entre los niveles preoperatorios elevados de CA-125 y la etapa avanzada de la enfermedad. Esto ya se había evidenciado en estudios previos. Por lo tanto, los niveles séricos de CA-125 deberían ser considerados en las pruebas preoperatorias de todas las pacientes de quienes se sospechen etapas avanzadas de la enfermedad o presencia de histología desfavorable en biopsias endometriales como complemento para la predicción de la enfermedad y manejo posterior del paciente.⁵⁰

2.2 CA 19-9

En antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9) es un complejo de glicoproteínas de superficie celular. Se describió por primera vez en 1979 utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón en una línea celular del carcinoma colorrectal.⁵¹ Estructuralmente, es un carbohidrato tetrasacárido con un esqueleto proteico transmembrana y cadenas de oligosacáridos extracelulares

extensamente glicosiladas. Es producido por células ductales en el páncreas, en el sistema biliar y células epiteliales en el estómago, en el colon, en el útero y en las glándulas salivales.^{51,52} Su valor sérico óptimo es menor a 37 U/ml.⁵³

Se ha propuesto como un biomarcador de pronóstico en pacientes con cáncer pancreático, pero también se ha encontrado en otras enfermedades malignas (hepatobiliares, colorrectales, gástricas y cáncer de pulmón) o en padecimientos benignos, tales como, pancreatitis, obstrucción del conducto biliar, cirrosis hepática, falla cardíaca, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y diverticulitis. Aunque, cabe mencionar que también se han descrito niveles elevados del CA 19-9 en el cáncer ovárico y en otras masas ováricas benignas.⁵²

De acuerdo con un estudio de casos y controles en el cual se evaluaron las concentraciones del CA-125, CA 19-19 y CA 15-3, se reportó que el CA-125 estaba asociado con las etapas tempranas (I/II) y avanzadas (III/IV) de la endometriosis. En el caso del CA 19-9 y el CA 15-3 séricos estaban asociado con las etapas III/IV de la enfermedad, pero no con las etapas I/II. Confirmando el valor clínico del CA-125 como un marcador biológico útil para el diagnóstico de endometriosis. Sin embargo, concluyó que el CA 19-9 y el CA-15-3 podían ser útiles en el diagnóstico de las etapas tardías de la enfermedad.⁴²

2.3 Citoquinas

Las citoquinas son proteínas que se forman en respuesta a patógenos y otros antígenos que participan en las respuestas inmunes. Estimulan el intercambio de anticuerpos en las células B, la diferenciación de células T colaboradoras en Th1 y Th2 y permiten la activación de mecanismos microbicidas de los fagocitos.⁵⁴

Mucho tiempo antes de la existencia del microscopio, se documentó la asociación entre la presencia de fiebre, edema, dolor local en aquellos con exudados que contenían pus. Para mediados de la década de 1940, se les catalogó como productos de los glóbulos blancos. Inicialmente, se denominaron “linfocinas” para distinguirlas de las “monoquinas” de acuerdo con su fuente primaria, pero luego se nombraron “citoquinas”.⁵⁵ Algunas de las citoquinas que han sido estudiadas en el diagnóstico de endometriosis son las interleucinas 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral alfa.

2.3.1 Interleucinas

Las interleucinas son un tipo de citoquinas. Al inicio se consideró que solamente eran expresadas por los leucocitos, pero después se descubrió que también eran producidas por otras células corporales. Entre sus funciones están la activación y diferenciación de células inmunitarias, así como su proliferación, maduración, migración y adhesión. Además de ello,

también cuentan con actividades antiinflamatorias.⁵⁴ Aunque no regulan directamente las hormonas esteroideas (estrógeno y progesterona), sus acciones son importantes para las funciones del endometrio.⁵⁶

2.3.1.1 Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es producida por los linfocitos T y B, los fibroblastos y los macrófagos. Sus principales objetivos son los linfocitos B y los hepatocitos. Entre sus principales funciones están la diferenciación de las células B y la estimulación de proteínas de fase aguda. Además de ello, participa en el desarrollo de neuronas, la maduración de megacariocitos, la activación de osteoclastos, la proliferación de queratinocitos, células mesangiales y mielomas, así como en la cicatrización de heridas.⁵⁷

Cabe mencionar que se han reportado niveles séricos elevados en mujeres con endometriosis. En un estudio se encontró que las mujeres en las etapas I/II de la enfermedad, presentaron una sensibilidad del 75% y una especificidad del 83.3%. Sin embargo, en otro estudio que incluyó 24 casos y 24 controles, se evaluaron los niveles séricos de IL-6, IL-8, CA-125 y TNF- α . De acuerdo con el cual, la IL-6 estaba por encima de 2 pg/ml en el 71% de los casos y en el 87% de los controles. Por lo que se concluyó que la diferencia entre ambos grupos no era estadísticamente significativa.⁴⁹

2.3.1.2 Interleucina 8

La interleucina 8 (IL-8) es producida por los monocitos y los fibroblastos. Sus principales objetivos son los neutrófilos, basófilos, mastocitos, macrófagos y queratinocitos. Entre sus funciones se mencionan la quimiotaxis de neutrófilos, angiogénesis, liberación de superóxido y gránulos.⁵⁴

De acuerdo con un estudio, en el cual se contó con una muestra inicial de 122 pacientes, se identificaron 38 citoquinas que estaban significativamente alteradas en pacientes sanas y enfermas. 21 de estas citoquinas presentaron un incremento en su expresión en las pacientes que padecían endometriosis, y las restantes 17, un descenso. Se reportó un incremento en la expresión de las interleucinas IL-6, IL-7, IL-8, IL-12p70 e IL-5 en las pacientes afectadas por esta enfermedad. Lo que apoya la hipótesis del estado generalizado de inflamación en el sitio de las lesiones endometriales, además del aumento del estado inflamatorio global.⁵⁸

2.3.2 Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

Es una citoquina proinflamatoria que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral, que cuenta con más de 20 miembros. Estructuralmente es una glicoproteína con regiones transmembrana. Mediante la acción de las proteasas se torna soluble, lo que permite su expresión en los tejidos.^{49,59}

Su rol como biomarcador para la endometriosis es controversial. A pesar de que en varios estudios se han encontrado niveles séricos elevados en mujeres afectadas por esta enfermedad, otros estudios han demostrado que no existe diferencia entre las pacientes enfermas y las sanas. En un estudio se concluyó que el TNF- α solamente se incrementa de forma sérica, ya que no hubo diferencia en los niveles urinarios. Aunque la severidad de la endometriosis también se ha asociado con los niveles séricos elevados de esta citoquina. De igual forma, se ha evidenciado que existe un incremento significativo de acuerdo con la fase del ciclo menstrual.⁴⁹

2.4 Proteína C Reactiva

Se trata de una proteína plasmática que participa en la respuesta inflamatoria sistémica. Se sintetiza en el hígado, y normalmente se encuentra en concentraciones menores a 10 mg/l en la sangre.^{60,61}

La proteína C reactiva (PCR) se descubrió en 1930 por Tillet y Francis mientras estudiaban el suero de los pacientes que se encontraban en la etapa aguda de la infección por *Pneumococcus*. Se le otorgó este nombre por la reacción con la cápsula del polisacárido-C del *Neumococo*.⁶⁰

Se han reportado niveles elevados de su expresión en enfermedades como la artritis reumatoide, algunas condiciones cardiovasculares y en infecciones. Debido a su rol como una proteína de fase aguda, la concentración plasmática de la PCR se desvía por lo menos el 25% en las enfermedades inflamatorias. Las concentraciones más altas se encuentran en el suero, en algunas infecciones bacterianas. Sin embargo, cuando el insulto termina, los niveles disminuyen entre 18 y 20 horas. Sus niveles plasmáticos incrementan de 1 μ g/ml a más de 500 μ g/ml entre 24 y 72 horas cuando existe un daño severo del tejido como en un trauma o en un cáncer progresivo.⁶⁰

Los datos sobre los niveles periféricos de la PCR en pacientes con endometriosis son relativamente escasos y controversiales. Probablemente se deba a las diferencias de los diseños de los estudios, la selección de la muestra y la metodología empleada para la detección de este marcador. Por lo tanto, en un estudio se comparó la sensibilidad de la hsPCR y la PCR clásica

para la detección de bajos grados de inflamación en el plasma de mujeres afectadas por esta enfermedad.⁶¹

Para ello, se seleccionaron un total de 295 muestras plasmáticas de 204 mujeres con endometriosis confirmada por laparoscopia y de 91 mujeres con endometriosis excluida por laparoscopia. De acuerdo con lo cual, los niveles de PCR plasmática fueron más altos en mujeres con endometriosis en las etapas III-IV de la enfermedad que en las mujeres en las etapas I-II o en los controles, ya fuera utilizando la PCR clásica o la hsPCR. Asimismo, se reportó que la mayor capacidad discriminativa para el diagnóstico de endometriosis se obtuvo utilizando la hsPCR durante la fase lútea, especialmente para los casos de endometriosis moderada y severa.⁶²

2.5 miARN

Los microARNs (miARN) son una clase de pequeños ARN reguladores que tienen un papel importante en diferentes procesos regulares, tales como la diferenciación celular, la apoptosis, la inmunidad innata y el metabolismo molecular, que se basan en la postranscripción y en la regulación dinámica negativa.^{63,64} Cada miARN puede regular la expresión de cientos de genes al unirse a la región 3' de la región no traducida de los ARN mensajeros (ARNm) para inhibir la traducción de los ARNm y reducir su estabilidad.⁶⁵

Fueron descubiertos por Lee y sus colegas en 1993 en un nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Luego de ello, se reconoció su relevancia en los reinos vegetal y animal. Actualmente, se han identificado más de 2500 microARN en el genoma humano y se ha reportado su expresión en múltiples enfermedades.⁶⁵ Los microARN están surgiendo como posibles indicadores moleculares no invasivos para la identificación de endometriosis. En un estudio de casos y controles se recolectaron muestras sanguíneas en mujeres antes de que fueran llevadas a laparoscopia. Se evaluaron los niveles séricos de miARNs séricos: miR-125b-5p, miR-150-5P, miR342-3P, miR-451, miR-3613-5p y let-7b. Entre los cuales, los miARN: miR-125b-5p, miR-150-5P, miR342-3P, y miR-451 estaban significativamente elevados en las pacientes con endometriosis mientras que el miR-3613-5p y el let-7b estaban significativamente disminuidos. A pesar de que se necesitan más estudios para evaluar cómo estos marcadores se alteran por el tratamiento de la endometriosis, este fue el primero en demostrar que los miRNAs pueden diferenciar de manera confiable entre la endometriosis y otras patologías ginecológicas.⁶⁶

El uso de biomarcadores serológicos para el diagnóstico de endometriosis, puede presentar ventajas tales como mínima invasión, disponibilidad, aceptación por las pacientes, obtención rápida de resultados y es más costo efectivo en comparación con la intervención quirúrgica. No obstante, estos tipos de pruebas dependen de la confiabilidad de las técnicas de

laboratorio y la calidad de los protocolos de control. Esto, en adición de su susceptibilidad a la variación de los resultados durante el ciclo menstrual.

Algunos biomarcadores se han asociado con la etapa de la endometriosis, y actualmente no se ha definido como tal un marcador que haya sido clínicamente aceptado para la clasificación de la enfermedad sin realizar cirugía. Pero tal como lo demostraron algunos de los biomarcadores que fueron descritos, la validación de los mismos para la identificación de la etapa de la endometriosis podría ser útil para la decisión de si la cirugía es necesaria o no.

CAPÍTULO 3. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

SUMARIO

- **Terapia quirúrgica conservadora**
- **Laparoscopia**
- **Terapia quirúrgica definitiva**
- **Endometriomas**

Los procedimientos quirúrgicos están indicados en pacientes que no responden al tratamiento médico, lo rechazan, presentan efectos secundarios o tienen algún tipo de contraindicación a esta terapia. Lastimosamente, hasta la fecha el tratamiento médico para esta patología se limita únicamente a la supresión hormonal y respecto a esto, es amplia la literatura que detalla los múltiples efectos secundarios. Es importante tomar en cuenta que las intervenciones médicas hormonales ocasionan anticoncepción por lo que no son apropiadas para mujeres que buscan tratamiento para la infertilidad asociada a endometriosis.⁶⁷

Los objetivos terapéuticos de un procedimiento quirúrgico son eliminar los implantes de endometriosis para minimizar o eliminar el dolor, liberar adherencias que estén asociadas a infertilidad, reseca de la forma más radical los nódulos con tejidos endometrial y fibrosis, estos ocasionan atrapamientos nerviosos que produce dolor y también pueden ocasionar daños en órganos.

En un procedimiento quirúrgico por endometriosis la radicalidad es directamente proporcional al alivio de síntomas, y existe menos riesgo de recidivas. Según la ubicación de la endometriosis, un procedimiento radical implica en ocasiones técnicas quirúrgicas agresivas, con extensos abordajes, incluso retroperitoneales, reparación o resecciones parciales de órganos que estén comprometidos.⁶⁷⁻⁶⁹

La endometriosis invasiva profunda, la forma más grave de endometriosis, puede afectar significativamente órganos llevando a compromiso renal, obstrucción intestinal y del tracto genitourinario, y en estos casos, puede ser necesario un equipo multidisciplinario con ginecólogos, cirujanos y urólogos. Esta forma grave con focos invasivos puede limitarse a la pelvis, pero también se ha descrito enfermedad extra pélvica que debe ser estudiada cuando los síntomas lo sugieran.⁶⁷⁻⁶⁹

3.1 Terapia quirúrgica conservadora

Es el procedimiento quirúrgico que incluye la laparoscopia tanto para el diagnóstico, así como la escisión o ablación de la endometriosis. Existe evidencia que indica que la eliminación de focos endometriósicos reduce el dolor pélvico. Este abordaje permite la preservación de la fertilidad, la producción continua de hormonas ováricas y una rápida recuperación quirúrgica. Sin embargo, estudios han demostrado que la reintervención quirúrgica indicada por recurrencia del dolor secundario a la endometriosis es común.^{70,71}

Aunque se ha demostrado que la ablación y la escisión mejoran el dolor incluso 12 meses después de la cirugía, aún no existe evidencia clara sobre la mejor técnica para este fin. Muchos ginecólogos tratan solo con ablación electroquirúrgica, pero existen otras técnicas como: la vaporización con láser, el gas helio, la terapia con plasma de argón y la escisión completa de las lesiones. Se ha sugerido mejoría en los síntomas de endometriosis con la escisión. Se cree que el mayor beneficio se debe a la eliminación de la enfermedad profunda, a diferencia de la ablación que solo alcanza a tratar la enfermedad de manera superficial.^{71,72}

3.2 Laparoscopia

Es un procedimiento que permite visualizar las estructuras internas de la pelvis, cuando el problema no puede diagnosticarse mediante el examen físico. Puede ser con fines diagnósticos o quirúrgicos. Generalmente, se realiza de forma ambulatoria y con uso de anestesia general. Consiste en la inserción de una aguja a través del ombligo, por medio de la cual se llena el abdomen con dióxido de carbono. Este gas separa la pared abdominal de los órganos internos para proporcionarle seguridad al laparoscopio al momento de movilizarlo y disminuir la posibilidad de lesionar algún órgano cercano, dígame intestino, vejiga o vasos sanguíneos. Posteriormente, se realiza una pequeña incisión en el ombligo para introducir el laparoscopio. El sitio de inserción puede variar por algún antecedente de la paciente o según la experiencia del médico. El laparoscopio permite evaluar órganos como el útero, las trompas de Falopio y los ovarios.⁷³

La laparoscopia se ha descrito como el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis. No obstante, se ha descrito con valor limitado cuando no se acompaña del diagnóstico histológico. Continúa siendo parte del tratamiento ya que, a pesar de los avances, actualmente aún no se cuenta con una prueba no invasiva para el diagnóstico de esta patología. Sin embargo, debe considerarse idealmente para la confirmación y el tratamiento simultáneos. Usar la laparoscopia solo con fines diagnósticos se considera una práctica obsoleta. Se debe proceder a una laparoscopia cuando la paciente desee un diagnóstico definitivo, o síntomas y signos avanzados.

El objetivo de la cirugía laparoscópica es intervenir en las causas estructurales del dolor e infertilidad asociada, mediante la eliminación de las lesiones endometriósicas visibles, restaurar la anatomía y reparar los órganos dañados. La escisión de los focos de endometriosis puede hacerse con electrocauterio o energía de plasma neutro de argón.⁶⁸ Una laparoscopia realizada adecuadamente debe resguardar un orden sistemático. Las guías de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE) sugieren iniciar primero evaluando el útero y los anexos, segundo las fosas ováricas, el pliegue vesicouterino, el Isaco de Douglas y espacios pararrectales. En tercer lugar, el recto y el colon sigmoides. En cuarto lugar, el apéndice y el ciego. Y como quinto punto, el diafragma. Además, recomienda realizar un examen con espéculo bajo control laparoscópico, evaluando la vagina y el cuello uterino, para descartar la posibilidad de nódulos profundos.⁷⁴

Esta vía proporciona una mejor visualización y precisión ya que permite la magnificación óptica del campo operatorio. Considerando que en la mayoría de los casos existen lesiones profundas, la laparoscopia permite el ingreso a sitios anatómicos que en ocasiones son difíciles de abordar. Inclusive más cuando se trata de un caso de endometriosis infiltrante profunda, el cual es uno de los retos quirúrgicos más grandes para los ginecólogos e incluso la ESHRE la señala en su clasificación por complejidad como un procedimiento laparoscópico para el cual el cirujano debe tener un nivel de experiencia elevado. A tal punto que, menciona que deberían existir centros de referencia especializado para esta patología.⁶⁹

Existe evidencia de que la cirugía laparoscópica logra una reducción del dolor y aumento en tasas de embarazo respecto a infertilidad. Sin embargo, también se ha descrito el riesgo de que el dolor vuelva o persista llegando a ser necesaria una nueva intervención. Por lo tanto, se debe informar a las pacientes sobre los beneficios, así como las limitaciones de la intervención quirúrgica.

En este procedimiento se ven implicados diversos factores, tales como: historial médico, comorbilidades de la paciente, extensión de la enfermedad y la experiencia del cirujano. Además de considerar que existen lesiones muy pequeñas, atípicas o muy profundas que pueden ser pasadas por alto.⁶⁷

3.3 Terapia quirúrgica definitiva

Consiste en la histerectomía y la extirpación bilateral de los ovarios. Este enfoque permite la disminución de los niveles de estrógenos, y en consecuencia, una reducción de la cantidad y del tamaño de los implantes de endometriosis. Este abordaje requiere un análisis previo entre el paciente y el médico, pues trae efectos negativos como: la disminución de la densidad ósea, la eliminación de la fertilidad y la exposición a un estado hipoestrogénico. Por tal motivo, las mujeres

de edad cercana a la menopausia pueden ser candidatas para someterse a una cirugía radical. Esto debido a que es probable que ya hayan completado su deseo de maternidad y el tiempo de exposición al estado hipoestrogénico será menor. Las mujeres jóvenes que no han respondido a las terapias médica y quirúrgica conservadora pueden optar por un procedimiento radical con la conservación de los ovarios. Sin embargo, se ha descrito que con la conservación ovárica hasta el 62% de mujeres tiene dolor recurrente y el 31% requerirá una nueva intervención.⁷⁵

3.4 Endometriomas

Siendo una expresión distinta de la enfermedad, es necesario un enfoque diferente para su resección. Los endometriomas son desechos menstruales que se encapsulan en tejido ovárico, creando un pseudoquiste. Está presente hasta en el 44% de las pacientes que sufren endometriosis. Su diagnóstico si puede hacerse por ecografía. El tratamiento quirúrgico dependerá de la gravedad de los síntomas, así como del tamaño, endometriomas mayores de 5 centímetros tienen mayor riesgo de ocasionar torsión ovárica. Además, existe riesgo de rotura del quiste y progresión a malignidad. Se ha registrado una frecuencia del 0.9% de riesgo de malignidad de los quistes endometriósicos y un análisis de estudio de casos y controles de cáncer de ovario documentó que la endometriosis se asoció con un riesgo mayor de cánceres de ovario endometrioides, serosos, de células claras y serosos de bajo grado invasivo.⁷⁶

Para el abordaje quirúrgico de esta forma de endometriosis se prefiere la escisión de la pared del quiste, pues se ha descrito menor riesgo de una nueva operación, en comparación con la ablación, fenestración y drenaje simple. Antes del abordaje quirúrgico de un endometrioma es importante conocer la reserva ovárica de la paciente, ya que se han propuesto varios mecanismos por los cuales se puede empeorar la reserva ovárica con: la resección del quiste, la extirpación accidental de la corteza ovárica sana, daño térmico por coagulación de vasos sangrantes y también la inflamación local ocasionada por la cirugía. Por esto, la investigación clínica ha concluido que la extirpación quirúrgica de los quistes de endometrioma ovárico conlleva un riesgo significativo de reducción de la fertilidad.⁷⁵

La técnica quirúrgica también ha sido un tema controversial. Las recomendaciones de las guías recientes del ESHRE para mujeres con endometriomas sometidas a cirugía por infertilidad o dolor son: realizar una escisión laparoscópica en lugar de drenaje y electrocoagulación de la pared del endometrioma. Existe evidencia que indica que el drenaje del quiste y la vaporización o la coagulación térmica pueden ser menos dañinos para la reserva ovárica.

También se ha descrito una combinación de extracción y de ablación. La técnica consiste en extirpar parte del endometrioma mediante la extracción de la pared del quiste y continuar con uso de láser de CO₂ en la pared restante del endometrioma que más se acerca al hilio. Con esta

técnica la tasa de embarazo espontáneo fue del 41% después de un seguimiento de ocho meses y solo se reportó un 2% de recurrencia.⁷⁶

La experiencia, el reconocimiento oportuno de un equipo multidisciplinario y un entorno adecuado para los procedimientos quirúrgicos permiten el control de la endometriosis moderada o grave. Considerando la variedad de presentaciones de endometriosis, no se puede definir una misma técnica quirúrgica, ya que según la ubicación pueden surgir diferentes abordajes y procedimientos. Partiendo desde resecciones intestinales, ureterales, ureterólisis extensa, resecciones o colgajos vesicales, hasta disecciones de las paredes de la pelvis en busca de compromiso nervioso. Todo con el fin de cumplir el principal objetivo, eliminar o disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida de cada paciente, se ha descrito que un tratamiento quirúrgico puede ser más efectivo para lograr este fin.^{67-69,77}

CAPÍTULO 4. UTILIDAD DE LA HISTOPATOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

SUMARIO

- **Histología del endometrio**
- **Histopatología del endometrio ectópico**
- **Aplicación de la histopatología en la endometriosis**

El endometrio forma la capa más interna del útero y durante la edad fértil sufre modificaciones cíclicas, conocidas como el ciclo menstrual. En el caso de la endometriosis, se ha definido como el desarrollo de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Sin embargo, también se ha descubierto que, sin importar su localización, este puede presentar características similares a las de un endometrio eutópico. A continuación, se describe la histología normal de endometrio, los hallazgos histológicos de las lesiones endometriales y la relevancia de la histopatología en el diagnóstico de la endometriosis.

4.1 Histología del endometrio

El endometrio es la capa más interna del útero, su importancia radica en que es el sitio donde se implanta el blastocisto para que se desarrolle el embrión. Debido a ello, su histología presenta cambios cíclicos que dependen de la estimulación de las hormonas sintetizadas en los ovarios, que en conjunto se conocen como ciclo sexual mensual femenino o más comúnmente como ciclo menstrual.^{78,79}

4.1.1 Composición del endometrio

El endometrio está compuesto por epitelio simple y estroma endometrial, que es tejido conectivo y contiene a las glándulas endometriales. El endometrio se divide en dos capas, una basal y una funcional, cada una de las cuales tiene funciones importantes para que el ciclo menstrual funcione adecuadamente.⁷⁸

4.1.1.1 Capa basal

Se caracteriza por ser rica en estroma endometrial y porque no sufre modificaciones durante las fases del ciclo menstrual; además no se elimina durante la última fase, ya que contiene estructuras y nutrientes que se utilizan para regenerar el endometrio en cada ciclo nuevo.⁷⁸

4.1.1.2 Capa funcional

Como su nombre lo sugiere, es la capa que se modifica en cada fase del ciclo, por lo que contiene abundantes glándulas endometriales y su irrigación es característica por las arterias en espiral, que atraviesan el estroma endometrial hasta la superficie epitelial y durante la fase secretora se vuelven tortuosas. Estas arterias también emiten ramas basales hacia la capa basal. El epitelio superficial contiene cilios que tienen un movimiento hacia la desembocadura de las trompas uterinas, mientras que los del epitelio glandular se mueven en dirección hacia el canal vaginal.⁷⁸

4.1.2 Ciclo endometrial

El ciclo endometrial se divide en tres fases que coinciden con el ciclo ovárico y depende de las hormonas secretadas durante este. El ciclo menstrual se define como el periodo desde el primer día de una menstruación hasta el primer día de la siguiente y dura en promedio 28 días, aunque puede ser más corto (20 días) o más largo (45 días). Las tres fases del ciclo endometrial son: proliferativa, secretora y menstrual.^{78,79}

4.1.2.1 Fase proliferativa o folicular

Ocurre inmediatamente después de la fase menstrual y antes de la ovulación. También conocida como fase estrogénica, ya que depende de la estimulación de los estrógenos, secretados en la primera fase del ciclo ovárico, que estimulan la proliferación del estroma de la capa basal y reepitelización de la superficie endometrial, que al principio son cúbicas, pero luego se convierten en cilíndricas. Al cabo de esta fase, el grosor del endometrio mide cerca de 3-5mm.

^{78,79}

4.1.2.2 Fase secretora o luteínica

También conocida como fase progestacional, puesto que ocurre después de la ovulación y el cuerpo lúteo se encarga de secretar grandes cantidades de progesterona, que estimula el crecimiento de las glándulas y vasos sanguíneos, que se vuelven más prominentes y tortuosos, además continúa con la proliferación del estroma, que durante esta etapa se edematiza por el aumento del citoplasma en las células y depósito de lípidos y glucógeno. Suele terminar una semana después de la ovulación y el grosor del endometrio al final de esta fase es de 5-7mm. En esta fase también hay estimulación estrogénica, pero en menor proporción.^{78,79}

4.1.2.3 Fase menstrual o menstruación

Cuando no tiene lugar la fecundación, el cuerpo lúteo involuciona pocos días antes de la menstruación, por lo que la secreción de estrógenos y progesterona disminuye radicalmente y provoca modificaciones en la irrigación de la capa funcional, con vasoconstricción e isquemia periódicas, que finalmente produce la rotura de las paredes en espiral, filtración de sangre hacia

el estroma, que se extienden a la superficie y eventualmente, las capas externas necróticas se separan del útero y se elimina por la vagina, proceso conocido como menstruación. Al cabo de 48 horas del inicio de la hemorragia, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado; la duración de esta fase generalmente es de 2 a 6 días y se pierden cerca de 30-40 ml de sangre.^{78,79}

4.2 Histopatología del endometrio ectópico

4.2.1 Etiopatogenia de la endometriosis

Existen tres tipos de entidades de endometriosis en relación con su etiopatogénesis: La adenomiosis o endometriosis interna, que ocurre cuando un foco de endometrio ectópico se infiltra fuera de las paredes musculares del útero, y la endometriosis externa o simplemente endometriosis que está presente cuando los focos de endometrio ectópico se localizan en cualquier lugar dentro de la pelvis (ovario, saco de Douglas, ligamentos uterosacros, septo rectovaginal y saco vesicouterino), cavidad abdominal (vejiga, omento) o fuera (pulmones, cerebro). También se han descrito las lesiones infiltrativas profundas o endometriosis profunda, que se tratan de los focos localizados en el septo rectovaginal o infiltrado el saco de Douglas o la vejiga.^{1,40}

4.2.2 Fisiopatología

Se han propuesto varias teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis. La teoría más aceptada es la de la implantación, según la cual el establecimiento de una lesión temprana en el útero sirve como un nido para la proliferación del tejido endometrial. Luego de esto, el tejido endometrial se esparce hacia otras regiones pélvicas mediante la menstruación retrógrada lo cual permite la implantación del tejido endometrial fuera del útero. Sin embargo, no solo un 10% de las mujeres que presentan menstruación retrógrada. Por lo tanto, se han desarrollado otras teorías como la de las células madres. De acuerdo con esta teoría, las células progenitoras del endometrio se expanden hacia el peritoneo por la menstruación retrógrada. Además, el tipo de células que inició el proceso de expansión explica los diferentes grados de endometriosis.⁷

4.2.3 Localización de los focos endometriales:

El endometrio ectópico se ha encontrado casi en cualquier parte del cuerpo del sexo femenino, pero con mayor frecuencia en la cavidad pélvica. Las áreas más afectadas son los ovarios, seguidos del saco de Douglas, el ligamento uterosacro, el saco vesicouterino, la superficie serosa del útero, las trompas uterinas, el ligamento redondo y el septo rectovaginal. También puede localizarse dentro del aparato genital y extenderse al cérvix y la pared posterior de la vagina. Los implantes endometriales se pueden encontrar en el perineo (especialmente en

las cicatrices de episiotomías) o en las glándulas de Bartolini. Otras localizaciones extragenitales son el tracto gastrointestinal, el tracto urinario o el área torácica.^{1,40,80}

4.2.4 Morfología macroscópica

La endometriosis presenta una gran variabilidad macroscópica. Durante la inspección por laparoscopia se debe considerar cada caso individualmente. Por lo general, uno o ambos ovarios son quísticos, engrosados y adheridos a la cara posterior del útero y a los ligamentos anchos y uterosacros. El tamaño de los endometriomas puede variar entre 1 y 6 cm, pero puede alcanzar hasta 15 cm. Estos quistes se rompen con frecuencia, y su característica de líquido chocolateo puede alcanzar la cavidad abdominal.

Las trompas uterinas normalmente están libres de endometriosis, pero a veces son afectadas por las adherencias pélvicas. Las adherencias pueden ser bandas firmes de tejido fibroso con áreas hemorrágicas. En las localizaciones externas como la cicatriz de la laparotomía o del peritoneo u ombligo, la endometriosis se puede observar como un nódulo azul-negro o café que aumenta de tamaño durante la menstruación. En el cérvix, se puede presentar como regiones rojas durante los ciclos menstruales que pueden tornarse moradas oscuras durante el sangrado.¹

4.2.5 Morfología microscópica

La endometriosis se diagnostica microscópicamente como la presencia de glándulas y estroma. Este tejido ectópico puede presentar cambios en los cuales las glándulas presentan una actividad mínimamente proliferativa o una transformación secretora inadecuada. Esto ocurre porque las lesiones endometrióticas expresan receptores específicos de estrógeno y progesterona con una distribución similar a la del endometrio eutópico, aunque con una menor concentración y sin expresión de los receptores B de progesterona. El endometrio ectópico no suele cambiar durante el ciclo menstrual debido a la fuerte reacción inflamatoria desencadenada en la región proximal. Esta reacción inflamatoria produce una cicatriz densa que puede afectar el flujo sanguíneo hacia los focos endometriales, dando lugar a una disminución de la respuesta hacia los cambios hormonales.¹

4.2.5.1 Endometriosis estromal

Se caracteriza por la presencia de estroma parecido al endometrio en la ausencia de glándulas y se ha descrito en el peritoneo, cérvix y ovarios. También se ha identificado en el omento y en otros sitios.

4.2.5.1.1 Endometriosis peritoneal estromal

Usualmente se observa en el revestimiento mesotelial y puede resultar en una pequeña protuberancia en el peritoneo. Los nódulos o placas están compuestos por células con núcleos ovalados o redondos y escaso citoplasma. También se pueden observar vasos sanguíneos alrededor de las células estromales, eritrocitos, hemosiderina mezclada con infiltrados inflamatorios, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Sin embargo, la endometriosis estromal suele ser pasada por alto y puede malinterpretarse como células linfoides o células estromales no endometrioides.⁸⁰

4.2.5.2 Endometriosis compuesta solamente por glándulas

El componente estromal de la endometriosis puede atrofiarse y diferenciarse con dificultad, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. En dicho caso, el hallazgo aislado de glándulas endometriales puede malinterpretarse como una endosalpingiosis. Una relativa escasez de cilios y la identificación de endometriosis típica en otros sitios pueden ayudar con el diagnóstico. En algunos casos, puede haber una leve hiper celularidad del estroma que circunda las glándulas y esto puede representar un estroma endometrial atrófico residual. De igual forma, se ha observado que en los quistes endometriales ováricos, el componente estromal apenas se percibe o puede estar totalmente ausente, siendo reemplazado por tejido fibroso y macrófagos.

80

4.2.5.3 Atipia nuclear en endometriosis (endometriosis atípica)

La atipia nuclear es un hallazgo común que involucra el revestimiento epitelial de los quistes ováricos endometrióticos. Por lo general, la atipia es leve, puede ser focal o multifocal. Las células atípicas tienen un aspecto poligonal, con núcleos alargados y nucleólos prominentes. Normalmente, tienen infiltrados de polimorfos y abundante citoplasma eosinófilico y células con apariencia de uña. Pero no existe evidencia de que se trate de un proceso premaligno premaglinó.

80

4.3 Aplicación de la histopatología en la endometriosis

4.3.1 Confirmación diagnóstica de diagnóstico por imagen

De acuerdo con un estudio retrospectivo, en el cual se evaluaron 71 casos de pacientes que fueron intervenidas por laparoscopia indicada por tumores anexiales y en quienes se había realizado una evaluación ultrasonográfica previa al procedimiento quirúrgico. El aspecto más relevante fue que los hallazgos por ultrasonidos se correlacionaron con los resultados de la patología. Las evaluaciones histopatológicas fueron una parte importante para el diagnóstico diferencial de las lesiones anexiales, especialmente en los casos en los que los exámenes de imagen no fueron concluyentes. También permitieron establecer las diferencias entre las lesiones

benignas y malignas, tales como la identificación del tumor ovárico y la endometriosis ovárica, los cuales son difíciles de distinguir por clínica y por imagen.⁸¹

4.3.2 Confirmación diagnóstica de diagnóstico por laparoscopia

Considerando una decisión final sobre los implantes endometriales solo con la visualización laparoscópica puede ser problemático para el diagnóstico diferencial de la endometriosis. En un estudio prospectivo que propuso la correlación de la visualización laparoscópica con la evaluación patológica para el diagnóstico de endometriosis, reportó que la media de la prevalencia de las anormalidades consistía con endometriosis en un 36% en la visualización y un 18% en la confirmación histológica. Por lo cual concluyó que el diagnóstico de la endometriosis debe establecerse luego de la confirmación histopatológica debido a la variedad de implantes endometriales y a que la experiencia de los cirujanos puede influenciar el área de selección para la biopsia.

Durante la laparoscopia, los endometriomas se pueden reconocer como adherencias densas, con paredes tenues y coloración café oscura. Sin embargo, la biopsia ovárica aún es necesaria en algunos casos y es indispensable para confirmar el diagnóstico.⁸²

4.3.3 Biopsias endometriales

De acuerdo con la teoría más aceptada de la menstruación retrógrada, el endometrio menstrual es la fuente de los focos endometriales ectópicos. En lugar de depender de la sangre periférica o de la orina para utilizarlos como posibles biomarcadores, que pueden contener otra información, quizás sea más lógico utilizar la fuente directa de la enfermedad para la identificación de biomarcadores de endometriosis.

El método para la obtención de una muestra endometrial con pipeta o cureta es mínimamente invasivo. Sin embargo, además de presentar solamente un malestar mínimo para la paciente, la biopsia puede resultar útil no solo para evaluar la receptividad en las mujeres infértiles con o sin endometriosis, sino también como una herramienta diagnóstica para endometriosis en pacientes fuera de este contexto.⁸³

4.3.4 Perfil inmunohistoquímico de los implantes endometriales

La descripción del perfil inmunohistoquímico (IHC) del endometrio podría representar un nuevo elemento de estudio en la patogénesis de la endometriosis así como un método práctico para evaluar la agresividad y la probabilidad de recidiva de la enfermedad.

Durante el año 2014 se realizó un estudio que consistía en la examinación histopatológica y el análisis inmunohistoquímico de implantes pélvicos de 14 pacientes a quienes se les realizó cirugía por laparoscopia. Luego de establecer el diagnóstico de endometriosis con base en el

examen histopatológico de los tejidos, los fragmentos fueron analizados por inmunohistoquímica con la finalidad de obtener un perfil de marcadores celulares. Se identificó la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, un marcador de proliferación celular, el Ki-67 y un marcador de la inhibición de la apoptosis celular, el Bcl-2. Y para marcar las áreas de endometriosis se utilizó un marcador estromal, el CD10. En dicho estudio se detectaron los receptores de progesterona en el 66% de los casos, en ambos componentes: el epitelial y el estromal. Especialmente en los casos de endometriosis moderada y severa. La presencia de los receptores de estrógenos se encontró entre el 25 y el 80% de los casos, con una expresión marcada en el epitelio de las células glandulares. Los análisis concluyeron que la expresión de la proteína bcl-2 en los implantes endometriales en ambos componentes, con una mayor expresión en el epitelio que en el estroma. En el caso del marcador Ki-67, presentó una gran variabilidad y no se observó una relación entre su expresión y la etapa de la endometriosis.⁸⁴

4.3.5 Cambios histológicos asociados entre endometriosis y cáncer ovárico

Varios estudios han evaluado el riesgo de cáncer ovárico en pacientes con endometriosis. En 1925 se describió el primer reporte de transformación maligna de la endometriosis a carcinoma de ovario. En relación a la endometriosis, los cambios más importantes en el epitelio endometrial para el estudio de la transformación maligna son la citología atípica o la hiperplasia. El análisis de los mismos son importantes ya que los tumores ováricos malignos normalmente se acompañan de endometriosis atípica, la cual se considera una lesión de transición hacia un carcinoma.

Thomas y Campbell clasificaron la endometriosis atípica con base en los siguientes criterios histológicos: núcleos largos, hiperocrómicos o pálidos con pleomorfismo acentuado, disminución de la relación citoplasma/núcleo y estratificación glandular. La presencia de hiperplasia en el epitelio glandular es menos común. Sin embargo, su relación con el desarrollo de carcinomas se ha observado en la endometriosis ovárica. Sobre todo el carcinoma de células clara y el carcinoma endometroide.⁸⁵

4.3.6 Expresión de marcadores en focos endometriales ectópicos

4.3.6.1 BCL6

La proteína supresora de tumor p53 está significativamente disminuida en la endometriosis. Su expresión está específicamente inhibida por las células B CCL/Linfoma 6 (BCL6), un gen nuclear represor asociado con la proliferación celular. Debido a que existe poca información sobre la expresión del BCL6 en el endometrio humano, un estudio investigó su expresión en el endometrio eutópico de mujeres a lo largo de su ciclo menstrual, con o sin diagnóstico de endometriosis, para comprobar el potencial de la proteína BCL6 como un

biomarcador para establecer el punto de corte que lograra definir entre los hallazgos normales y anormales. En el caso de las mujeres con endometriosis, la muestra de endometrio se obtuvo por biopsia antes de la cirugía. En las fases secretora y menstrual. Y se concluyó que la expresión del BCL6 era baja en mujeres sin endometriosis, pero presentó una expresión alta en mujeres con endometriosis, sobre todo en la fase secretoria del ciclo menstrual.⁸⁶

4.3.6.2 Proteína unida al receptor 30

El estrógeno es un regulador importante para la función uterina. Ejerce efectos genómicos al unirse con los receptores nucleares, el receptor de estrógeno alfa y el receptor de estrógeno beta. A su vez, la unión de los receptores de estrógeno crea elementos de respuesta al estrógeno en el genoma del ADN. Esto puede actuar de una manera lenta o rápida. Los efectos rápidos del estrógeno están mediados por lo menos por dos receptores distintos en una membrana del receptor de estrógeno alfa y una membrana conocida como proteína G unida al receptor de estrógeno o proteína unida al receptor 30 (GPER o GPR30, por sus siglas en inglés). La sobreexpresión de este receptor se ha asociado con el cáncer endometrial de mal pronóstico.

Debido a la participación del estrógeno en la fisiología normal del endometrio y en la asociación de la patogénesis y fisiopatología del endometrio, un estudio tuvo como hipótesis que el GPER se regularía de forma distinta a lo largo del ciclo menstrual en mujeres con y sin endometriosis. Para lo cual se tomaron biopsias endometriales y cuya histología e inmunohistoquímica fueron evaluadas posteriormente. En los casos del endometrio ectópico, las lesiones tenían niveles más elevados del GPER ARNm en comparación con los casos del endometrio normal. Y también se observó que en el epitelio endometrial eutópico de las pacientes con endometriosis tenía una leve elevación de la proteína GPER en comparación con los controles. Este hallazgo sugiere una nueva perspectiva en la fisiopatología de la endometriosis y posibles paradigmas para su tratamiento de manera que se pueda enlentecer o detener su proliferación.⁸⁷

4.3.6.3 Peroxidación de productos lipídicos

La dependencia del endometrio eutópico y de las lesiones ectópicas de los niveles de estrógenos resulta en el crecimiento cíclico, desprendimiento y sangrado de las lesiones ectópicas, lo que a su vez provoca una respuesta inflamatoria, caracterizada por la infiltración de células inmunes y acompañada de un perfil de citoquinas proinflamatorias. Como consecuencia del sangrado de la lesión, se ha descrito sobrecarga de hierro en diferentes componentes de la cavidad peritoneal, como líquido peritoneal (LP) y las lesiones endometriósicas. En consecuencia, el aumento de las cantidades de hierro y el catabolismo del hemo pueden promover el estrés oxidativo. Esto se considera como un papel clave en la fisiopatología de la endometriosis.

Ciertamente, el estrés oxidativo resultante en la peroxidación de productos lipídicos (LPPs) como el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA) se han documentado en el estroma ovárico del tejido endometriótico y en el líquido pélvico de pacientes con endometriosis. Por otra parte, algunos estudios han propuesto la existencia de un vínculo entre el estrés oxidativo y el dolor a través de la inflamación en la endometriosis, apuntando hacia una inmunomodulación desregulada.⁸⁸

4.3.6.4 MicroARN

Los microARN (miARN) evidencian una expresión diferencial en el endometrio de mujeres con o sin endometriosis y, en consecuencia, ofrecen potencial como un biomarcador de endometriosis.

Sin embargo, relativamente pocos estudios han comparado la expresión de miARN en endometrio eutópico de mujeres con y sin endometriosis confirmada quirúrgicamente. En una comparación paralela basada en una matriz de miARN-ARNm de tres endometrios de control de fase secretora temprana con endometrios de cuatro mujeres con endometriosis moderada-severa, se identificaron seis miARN asociados con endometriosis regulada negativamente de las familias de miARN miR-9 y miR-34.⁸⁹

El estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis sigue siendo la visualización directa de las lesiones durante la intervención quirúrgica, de preferencia en conjunto con la confirmación histológica de las glándulas endometriales y el estroma en las biopsias de las lesiones sospechosas.⁹⁰

En particular, varios estudios han concluido que es esencial partir del estudio de los tejidos eutópicos, debido a que las lesiones endometriales ectópicas comparten varias características. A pesar de que se trata de un proceso invasivo, el estudio de la histología de los especímenes patológicos ha logrado entender de una mejor manera la etiopatogenia de la enfermedad. Y además brinda un diagnóstico más preciso, que no solo distingue la enfermedad de otros trastornos pélvicos benignos sino también ha ampliado el campo de estudio de otras enfermedades que pueden originarse en la endometriosis.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido similar al endometrio uterino en lugares diferentes a los fisiológicamente apropiados. El cual está constituido por glándulas y estroma que son capaces de responder a los estímulos exógenos, endógenos u hormonales.

La presentación y la evolución de la enfermedad son variables, ya que puede persistir como un proceso leve, moderado o incluso existe la posibilidad de que desaparezca al inicio de la menopausia. Asimismo, la endometriosis no tiene signos o síntomas patognomónicos por lo cual su diagnóstico continúa siendo un desafío.¹ Sin embargo, debería tenerse alta sospecha de la enfermedad al encontrarse frente a una paciente en edad fértil que refiera dolor pélvico, dismenorrea o infertilidad.

En los últimos años se ha evaluado la utilidad de diferentes tipos de pruebas para orientar un diagnóstico previo a la intervención quirúrgica. Los exámenes por imagen disponibles proporcionan una idea preoperatoria de la presencia y el nivel de las lesiones endometriales que infiltran la pared intestinal y otras estructuras pélvicas. En la actualidad, las dos técnicas más utilizadas en el estudio de la endometriosis son el ultrasonido transvaginal seguido de la resonancia magnética.²⁴ No existe un consenso oficial sobre el uso de la ecografía en comparación con la resonancia magnética. Pero, cabe mencionar que los metaanálisis han demostrado que las técnicas del ultrasonido transvaginal y de la resonancia magnética para diagnosticar endometriomas ováricos y endometriosis profunda presentan una sensibilidad y especificidad similares a la de la cirugía.⁹¹

En la práctica, los estudios radiológicos tienen a favorecer la resonancia magnética, mientras que las publicaciones ginecológicas favorecen el uso de la ecografía. Esto debido a que existe evidencia que demuestra que tanto el examen físico como el ultrasonido pueden pasar por alto sitios de endometriosis. En contraste, la resonancia magnética puede complementar los datos ante un ultrasonido transvaginal no concluyente, o bien utilizarse para el mapeo de la endometriosis. ^{24, 32, 39,92–95}

En otros estudios, se ha considerado el ultrasonido como el estudio de imagen de primera línea y el papel de la resonancia magnética como un complemento para la identificación del sitio afectado, las lesiones en una ubicación sigmoidea proximal o la existencia de grandes masas pélvicas.²⁴ Una de las ventajas del ultrasonido transvaginal es su bajo costo y su accesibilidad en distintos lugares. Sin embargo, inclusive con una preparación intestinal adecuada y el uso de

sondas de alta frecuencia, presenta limitaciones importantes debido al campo de visión relativamente pequeño y la dependencia del operador.⁹⁶

En adición a ello, está ampliamente descrito en la literatura que antes de llegar a un diagnóstico correcto, por lo general, las pacientes ya han sido sometidas a varios ultrasonidos transvaginales. Otra motivo por el cual la resonancia magnética ha ganado auge dentro de los estudios de elección para el estudio de la endometriosis, esto considerando que se han reportado valores de sensibilidad entre el 69 y el 92%, y especificidad entre el 75 y el 98%.⁹⁶

Las guías actuales indican que la evaluación histológica de las muestras recolectadas durante la inspección visual de la pelvis en la laparoscopia, es el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis. Sin embargo, la laparoscopia podría no ser adecuada para todas las mujeres con historia y examen físico sugestivos de endometriosis. Debido a ello, varios estudios han intentado identificar biomarcadores simples y confiables, no invasivos o mínimamente invasivos que permitan realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad.³

A pesar de ello, la identificación de biomarcadores no invasivos con alta especificidad y sensibilidad para endometriosis aún es una utopía. No solo debido a la heterogeneidad de este padecimiento, sino también por las comorbilidades de las pacientes afectadas. Esto, considerando que la concentración periférica de los biomarcadores en el torrente sanguíneo podría estar diluido con factores propios de otras condiciones patológicas.⁸³

Entre otras de las limitaciones de estos estudios se mencionan los errores metodológicos secundarios a la variabilidad de las condiciones fisiológicas de los biomarcadores en las etapas menstruales, la falta de la replicación de múltiples estudios y el alto costo de los ensayos.⁴⁹

Una prueba no invasiva podría desarrollarse del suero, plasma, orina, fluidos endometrial o menstrual. Asimismo, sería útil para las mujeres con dolor pélvico y o subfertilidad en quienes se haya obtenido un ultrasonido normal. Lo cual incluiría casi todos los casos de endometriosis mínima o leve y algunos casos de los casos moderados o severos sin un endometrioma ovárico visible. La sangre es un recurso potencial como biomarcador ya que permite la repetición de las mediciones y se obtiene de una forma rápida.^{3,89}

Además el uso de pruebas de detección puede ser útiles para descartar condiciones específicas en el diagnóstico diferencial. Por lo cual, es necesario realizar un análisis bioquímico general para lograr descartar otros procesos inflamatorios o malignos.¹

A pesar de que algunas pacientes con endometriosis han presentado niveles alterados de CA-125, citoquinas, factores angiogénicos y de crecimiento en comparación con mujeres que no

están afectadas por este padecimiento, de acuerdo con el tercer consenso internacional sobre las prioridades en la investigación en endometriosis, ninguno de estos marcadores séricos se ha comprobado como una herramienta clínica definitiva para el diagnóstico de endometriosis.^{3,91}

Con base en la revisión de literatura, es evidente que existen pocos estudios cuyo objetivo sea analizar las diferentes técnicas quirúrgicas para endometriosis y no se cuenta con ensayos de alta calidad metodológica y valor estadístico.⁶⁸ Tampoco hay información suficiente sobre complicaciones y eventos adversos. No obstante, considerando los datos disponibles actualmente, la laparoscopia puede considerarse segura y exitosa para el diagnóstico de endometriosis. Incluso hay datos que apoyan que una laparoscopia negativa en mujeres con síntomas de la enfermedad es confiable para excluir el diagnóstico de endometriosis.⁷⁴ Por otro lado, la decisión de someter a un tratamiento quirúrgico debe ser individualizada y considerar factores como la presentación clínica, ubicación, extensión, gravedad de los síntomas y el deseo de fertilidad de la paciente, así como los costos, efectos secundarios y posibles complicaciones.

Algunos riesgos descritos son lesión de órganos como intestino, vejiga, uréter, nervios pélvicos, la posibilidad de la reducción de la reserva ovárica y formación de adherencias y se añaden también los riesgos quirúrgicos habituales.⁹²

En el caso de pacientes que deseen conservar su fertilidad la cirugía laparoscópica conservadora es el tratamiento ideal ya que se han obtenido beneficios a corto plazo y redujo el dolor significativamente sobre la laparoscopia diagnóstica. En cuanto a técnica de escisión o ablación los datos indican que los resultados son similares.

Hay casos en los que la endometriosis ha permanecido sin diagnosticar durante un largo tiempo, en parte debido al requerimiento del diagnóstico quirúrgico.⁹⁷

Incluso considerando el esfuerzo que se ha hecho para evaluar métodos no invasivos para el diagnóstico de la endometriosis, tales como los exámenes de imagen, los diferentes tipos de biomarcadores y su inspección por video-laparoscopia, la ulterior evaluación de los especímenes sigue teniendo un rol importante no solo para la confirmación del diagnóstico, sino para la mejor comprensión de la enfermedad.⁹⁰

A pesar de que se trata de una enfermedad cuyo estudio data desde hace más de un siglo, su origen aún no se ha logrado explicar del todo.⁹⁸

Debido a que no se ha validado ningún biomarcador para el diagnóstico clínico de la endometriosis, la referencia para el diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo la visualización

macroscópica de estas lesiones. Este procedimiento permite la toma de biopsias que a su vez, hacen posible el estudio histológico de la endometriosis.⁹⁹

El estudio histopatológico de las muestras no solo permite la confirmación de la endometriosis, como en el caso de los exámenes de imagen en los que es difícil hacer una distinción entre los diferentes tipos de padecimientos ginecoobstétricos,⁸¹ sino que el estudio del tejido endometrial ectópico también ha permitido el estudio de marcadores tisulares que se han descrito en relación con la etapa de la enfermedad.⁸⁴

Por último, es importante mencionar que el estudio de la histopatología también tiene relevancia con otras enfermedades ginecológicas. Considerando los distintos tipos de hallazgos microscópicos en el endometrio ectópico, se ha descrito que aproximadamente el 8% de los casos de la endometriosis está conformada por endometriosis atípica. Y por otra parte, también se ha encontrado una asociación con el cáncer de ovario. Por lo que se ha sugerido que la endometriosis se podría considerar como una lesión precancerígena.¹⁰⁰

CONCLUSIONES

Entre los exámenes de imagen utilizados para el estudio de la endometriosis están el ultrasonido pélvico, útil para la detección de endometriomas. El ultrasonido transvaginal, que facilita la detección de la forma infiltrante de la enfermedad. Y la resonancia magnética, que presenta ventajas como la inspección de todos los órganos pélvicos, el mapeo de lesiones pequeñas y profundas y la independencia de la experiencia del operador.

Los biomarcadores séricos descritos con mayor frecuencia para el diagnóstico de endometriosis son glicoproteínas como el antígeno de cáncer 125 y el antígeno de cáncer 19-9, citoquinas como la interleucina 6, la interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral alfa y otros como la proteína C reactiva y los microARN. A pesar de que existen diferentes candidatos potenciales y que se en algunos se ha descrito una asociación de acuerdo con la etapa de la enfermedad, aún no se ha definido alguno para su aplicación clínica como una herramienta diagnóstica. Esto debido a factores como la heterogeneidad de las pacientes y los controles y el tiempo de la toma de la muestra sérica en relación con la etapa del ciclo menstrual.

El abordaje laparoscópico de la endometriosis permite el diagnóstico de las lesiones y la resección de las mismas. Existe un tratamiento quirúrgico conservador que brinda ventajas como la preservación de la fertilidad y la reducción del dolor. También existe la terapia quirúrgica radical que consiste en histerectomía y ooforectomía bilateral. Este se ha reservado para mujeres que no responden al tratamiento conservador, aquellas cercanas a la edad menopáusica y quienes hayan concluido su deseo de maternidad.

La confirmación histopatológica continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de endometriosis. No solo para otorgar un diagnóstico válido, sino permite diferenciar entre lesiones benignas y malignas lo cual no ha sido preciso con otros métodos como los exámenes de imagen o la videolaparoscopia.

RECOMENDACIONES

A los médicos, identificar como casos sospechosos de endometriosis a pacientes con sintomatología sugestiva desde el primer nivel de atención en salud para una evaluación más específica del caso, y de ser confirmado, registrarlo para establecer la prevalencia de la enfermedad.

A los centros hospitalarios de referencia, implementar un manejo multidisciplinario de la enfermedad que requiere la participación de médicos especialistas en medicina reproductiva, cirujanos, patólogos, oncólogos y epidemiólogos, para lograr un diagnóstico temprano y preciso.

A los médicos especialistas, continuar con el estudio sobre las técnicas de imagen para determinar con mayor facilidad el curso de la enfermedad y aplicarla en futuro como un método para seleccionar a las pacientes que sean candidatas a una intervención quirúrgica.

A la comunidad científica, valorar la combinación de los diferentes métodos, como el estudio simultáneo de biomarcadores, imagen y características clínicas de las pacientes en futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. ISRN Obstet Gynecol [en línea]. 2013 Jul 17 [citado 3 Mar 2021]; 2013:e242149. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/242149/>
2. Agarwal S, Chapron C, Giudice L, Laufer M, Leyland N, Missmer S, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2019 Abr 1 [citado 4 Ago 2020]; 220(4):354.e1-354.e12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293781930002X>
3. Parasar P, Ozcan P, Terry K. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. Curr Obstet Gynecol Rep [en línea]. 2017 Mar [citado 5 Ago 2021];6(1):34-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737931/>
4. Baraño R. Pensando en endometriosis. SAEGRE [en línea]. 2015 Abr [citado 18 Nov 2020]; 22(1): 6-9. Disponible en: <http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2015/n1/6-9-2015n1.pdf>
5. Khan Z, Zanfagnin V, El-Nashar S, Famuyide A, Daftary G, Hopkins M. Risk factors, clinical presentation, and outcomes for abdominal wall endometriosis. J Minim Invasive Gynecol [en línea]. 2017 Mar 1 [citado 19 Jun 2021];24(3):478-84. Disponible en: [https://www.jmig.org/article/S1553-4650\(17\)30036-5/abstract](https://www.jmig.org/article/S1553-4650(17)30036-5/abstract)
6. Johnson N, Hummelshoj L, Adamson G, Keckstein J, Taylor H, Abrao M, et al. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. Hum Reprod [en línea]. 2017 Feb 1 [citado 5 Ago 2020]; 32(2): 315-24. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/2/315/2631390>
7. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs R. The clinical anatomy of endometriosis: a review. Cureus [en línea]. 2018 Sep 25 [citado 5 Ago 2020];10(9). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/14685-the-clinical-anatomy-of-endometriosis-a-review>
8. Adamson G, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the world endometriosis research foundation. J Endometr Pelvic Pain Disord [en línea]. 2010 Ene 1 [citado 5 Ago 2020]; 2(1): 3-6. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/228402651000200102>

9. Durón R, Bolaños P. Endometriosis. Med leg Costa Rica [en línea]. 2018 Mar [citado 5 Ago 2020]; 35(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-23.pdf>
10. Klemmt P, Starzinski-Powitz A. Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis. Curr Womens Health Rev [en línea]. 2018 Jun [citado 5 Ago 2020];14(2):106-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925869/>
11. Hirsch M, Begum M, Paniz É, Barker C, Davis C, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. BJOG Int J Obstet Gynaecol [en línea]. 2017 Jul 29 [citado 5 Ago 2020]; 125: 556-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755422/>
12. Urteaga I, McKillop M, Elhadad N. Learning endometriosis phenotypes from patient-generated data. npj Digit. Med [en línea]. 2020 Jun 24 [citado 5 Ago 2020]; 3(88). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41746-020-0292-9>
13. Bougie O, Yap M, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol [en línea]. 2019 Mar 25 [citado 12 Ago 2020]; 126(9):1104-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908874/>
14. Parazzini F, Roncella E, Cipriani S, Trojano G, Barbera V, Herranz B, et al. The frequency of endometriosis in the general and selected populations: A systematic review. J Endometr Pelvic Pain Disord [en línea]. 2020 Jul 2 [10 Ago 2020]. doi: <https://doi.org/10.1177/2284026520933141>
15. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza M do CB, Carreras R, Checa MÁ. The impact of endometriosis on the outcome of assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol [en línea]. 2017 Ene 24 [citado 12 Ago 2020];15(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0217-2>
16. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Subgerencia de Prestaciones en Salud. GPC – BE 57: Manejo de la endometriosis [en línea]. Guatemala: Comisión Central de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia; 2014 [citado 7 Ago 2020].Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/ginecoobstetricia/GPC-BE%20No.%2057%20Endometriosis.pdf>
17. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in

- referral centres. *Hum Reprod* [en línea]. 2012 Mar 14 [citado 12 Ago 2020]; 27(5): 1292-99. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/5/1292/700268>
18. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril* [en línea]. 2010 Ago 2 [citado 5 Ago 2020]; 95(1): 13-6. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(10\)00980-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(10)00980-5/fulltext)
 19. Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco F, de Cicco C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* [en línea]. 2011 Jun 30 [citado 5 Ago 2020]; 96(2): 366-73. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)00876-4/abstract](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)00876-4/abstract)
 20. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Hass D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* [en línea]. 2012 Sep 17 [citado 5 Ago 2020]; 27(12): 3412-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/12/3412/650946>
 21. Rolla E. Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res* [en línea]. 2019 Abr 23 [citado 13 Oct 2020]; 8(F1000 Faculty Rev):529. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-529/v1>
 22. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische A, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* [en línea]. 2009 Mar [citado 20 Feb 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/3/602/642488>
 23. Noventa M, Scioscia M, Schincariol M, Cavallin F, Pontrelli G, Virgilio B, et al. Imaging modalities for diagnosis of deep pelvic endometriosis: comparison between trans-vaginal sonography, rectal endoscopy sonography and magnetic resonance imaging. A head-to-head meta-analysis. *Diagnostics* [en línea]. 2019 Dic [citado 3 Mar 2021];9(4):225. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/9/4/225>
 24. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* [en línea]. 2014 Jun 1 [citado 3 Mar 2021];29(6):1189-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu054>

25. Nisenblat V, Bossuyt P, Farquhar C, Johnson N, Hull M. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis [en línea]. Londres: Cochrane Database Syst Rev; 2016, [citado 3 Mar 2021];2:CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2.
26. Vargas A, Amescua-Guerra L, Bernal A, Pineda C. Principios físicos básicos del ultrasonido, sonoanatomía del sistema musculoesquelético y artefactos ecográficos. Acta Ortop. Mex [en línea]. 2008 [citado 3 Mar 2020];22(6): 361-73. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2008/or086e.pdf>
27. Sadro C. Imaging the endometrium: a pictorial essay. Can Assoc Radiol J [en línea]. 2016 Ago 1 [citado 3 Mar de 2021];67(3):254-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0846537115001345>
28. Ros C, Martínez-Serrano M, Rius M, Abrao M, Munrós J, Martínez-Zamora M, et al. Bowel preparation improves the accuracy of transvaginal ultrasound in the diagnosis of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: a prospective Study. J Minim Invasive Gynecol [en línea]. 2017 Nov 1 [citado 3 Mar 2021];24(7):1145-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465017303837>
29. Turocy J, Benacerraf B. Transvaginal sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: a review. J Clin Ultrasound [en línea]. 2017 Jul 8 [citado 3 Mar 2021]; 45(6): 313-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414865/>
30. Saccardi C, Cosmi E, Borghero A, Tregnaghi A, Dessole S, Litta P. Comparison between transvaginal sonography, saline contrast sonovaginography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol [en línea]. 2012 Oct [citado 4 Mar 2021];40(4):464-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22253192/>
31. Fraser M, Agarwal S, Chen I, Singh S. Routine vs. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: A retrospective review. Abdom Imaging [en línea]. 2014 Sep [citado 4 Mar 2021];40(3):587-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325192/>
32. Rossini L, Ribeiro P, Rodrigues F, Filippi S, Zago R, Schneider N, et al. Transrectal ultrasound – techniques and outcomes in the management of intestinal endometriosis. Endosc Ultrasound [en línea]. 2012 Abr [citado 8 Mar de 2021];1(1):23-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062201/>

33. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril* [en línea]. 2015 Jun 6 [citado 8 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028215003301>
34. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Pilloni M, Ajossa S, Melis G, et al. MRI and «tenderness guided» transvaginal ultrasonography in the diagnosis of recto-sigmoid endometriosis. *J Magn Reson Imaging* [en línea]. 2012 Feb [citado 10 Mar 2021]; 35(2):352-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034232/>
35. Gerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone F, Van Sschoebroek D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the international deep endometriosis analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2016 Sep [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349699/>
36. Jiang J, Liu Y, Wang K, Wu X, Tang Y. Rectal water contrast transvaginal ultrasound versus double-contrast barium enema in the diagnosis of bowel endometriosis. *BMJ Open* [en línea]. 2017 Sep [citado 16 Mar 2021];7(9):e017216. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017216>
37. León M, Vaccaro H, Alcázar J, Martinez J, Gutierrez J, Amor F, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med* [en línea]. 2014 Feb [citado 16 Mar 2021];33(2):315-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449735/>
38. Goncalves M, Podgaec S, Dias J, Gonzalez M, Abrao M. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* [en línea]. 2010 Mar [citado 16 Mar 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/25/3/665/2915537?login=true>
39. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, Madadi G, Alborzi M, Kazemi M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2018 Feb 23 [citado 16

- Mar 2021];97(8):e9536. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842011/>
40. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. Endometriosis: Clinical manifestations and diagnosis of rectovaginal or bowel disease [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021 [citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rectovaginal-or-bowel-disease>
 41. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha T, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. Eur Radiol [en línea]. 2017 Jul 1 [citado 20 Mar 2021];27(7):2765-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>
 42. Shen A, Xu S, Ma Y, Guo H, Li C, Yang C, et al. Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: a meta-analysis. J Int Med Res [en línea]. 2015 Oct 1 [citado 20 Mar 2021];43(5):599-609. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246541/>
 43. cancer.gov, biomarker [en línea]. Bethesda: National Cancer Institute; 2011 [citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker>
 44. Zomer M, Ribeiro R, Trippia C, Cavalcanti T, Hayashi R, Kondo W. Correlação entre os níveis de ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose. Rev. Bras. Ginecol. Obstet [en línea]. 2013 Jun [citado 23 Mar 2021];35:262-7. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rbgo/a/XCbpmHMBFpkzQtn6KMh7Hns/abstract/?lang=pt>
 45. Bouanene H, Miled A. Conflicting views on the molecular structure of the cancer antigen CA125/MUC16. Dis Markers [en línea]. 2010 Ago [citado 23 Mar 2021];28(6):385-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833668/>
 46. Yilmaz MB, Nikolaou M, Cohen Solal A. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for ca-125? Eur J Heart Fail [en línea]. 2011 Jun [citado 23 Mar 2021];13(6):579-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525015/>
 47. Tang Y, Cui Y, Zhang S, Zhang L. The sensitivity and specificity of serum glycan-based biomarkers for cancer detection. En: Progress in Molecular Biology and Translational Science [en línea]. Los Angeles:Academic Press; 2019 [citado 23 Mar 2021];162 p. 121-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117319300213>

48. Saldova R, Struwe W, Wynne K, Elia G, Duffy M, Rudd P. Exploring the glycosylation of serum ca125. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2013 Ago [citado 25 Mar 2021];14(8):15636-54. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/14/8/15636>
49. Anastasiu C, Moga M, Neculau A, Bălan A, Scârneciu I, Dragomir R, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 Mar 4 [citado 4 Abr 2021];21(5):1750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084761/>
50. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. Correlation of ca-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed* [en línea]. 2016 Nov [citado 4 Abr 2021];14(11):713-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153578/>
51. Lee T, Teng T, Shelat V. Carbohydrate antigen 19-9 — tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg* [en línea]. 2020 Dic 27 [citado 4 Abr 2021];12(12):468-90. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v12/i12/468.htm>
52. Prodromidou A, Pandrakis A, Loutradis D, Haidopoulos D. Is There a role of elevated ca 19-9 levels in the evaluation of clinical characteristics of mature cystic ovarian teratomas? a systematic review and meta-analysis. *Cureus* [en línea]. 2019 Dec 10 [citado 4 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/24562-is-there-a-role-of-elevated-ca-19-9-levels-in-the-evaluation-of-clinical-characteristics-of-mature-cystic-ovarian-teratomas-a-systematic-review-and-meta-analysis#references>
53. Al-Shamsi H, Alzahrani M, Wolff R. The clinical utility of normal range carbohydrate antigen 19-9 level as a surrogate marker in evaluating response to treatment in pancreatic cancer—a report of two cases. *J Gastrointest Oncol* [en línea]. 2016 Jun [citado 4 Abr 2021];7(3). Disponible en: <https://jgo.amegroups.com/article/view/6877>
54. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 18 Abr 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
55. Dinarello CA. Historical review of cytokines. *Eur J Immunol* [en línea]. 2007 Nov [citado 3 Jun 2021];37(1):S34-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140102/>

56. Bhurke A, Bagchi M, Bagchi I. Uterus: growth factors and cytokines. En: Encyclopedia of Reproduction. [en línea]. 2 ed. Illinois: Elsevier; 2018 [citado 3 May 2021]. p. 333-8 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012801238364655X>
57. Dembic Z. Cytokines of the immune system: interleukins. En: Dembic Z, editor. The Cytokines of the Immune System [en línea]. Amsterdam: Academic Press; 2015 [citado 18 Abr 2021]. p. 143-239. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124199989000067>
58. Weisheng B, Nezhat C, Huang G, Mao Y, Sidell N, Huang R. Discovering endometriosis biomarkers with multiplex cytokine arrays. Clin Proteomics [en línea]. 2019 Jul 11 [citado 3 May 2021];16:28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621950/>
59. Dembic Z. Cytokines important for growth and/or development of cells of the immune system. En: Dembic Z, editor. The Cytokines of the Immune System [en línea]. Amsterdam: Academic Press; 2015 [citado 3 May 2021]. p. 263-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124199989000080>
60. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive protein at sites of inflammation and infection. Front Immunol [en línea]. 2018 Abr 13 [citado 5 May 2021];9:754. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908901/>
61. Who.int. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [en línea]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 3 May 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-EPG-14.7>
62. Vodolazkaia A, Bossuyt X, Fassbender A, Kyama C, Meuleman C, Peeraer K, et al. A high sensitivity assay is more accurate than a classical assay for the measurement of plasma CRP levels in endometriosis. Reprod Biol Endocrinol RBE [en línea]. 2011 Ago [citado 10 May 2021];9:113. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169460/>
63. Subramanian M, Li X, Hara T, Lal A. A biochemical approach to identify direct microRNA targets. Methods Mol Biol Clifton NJ [en línea]. 2015 [citado 13 May 2021];1206:29-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378880/>
64. Zhuo Y, Gao G, Shi J, Zhou X, Wang X: MiRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-Host Interaction. Cell Physiol Biochem [en línea]. Ago 2013 [citado 13 May 2021]; 32: 499-510. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008513/>

65. Hayes J, Peruzzi P, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy: Trends. Mol. Med [en línea]. 2014 Jul 11 [citado 22 May 2021]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.06.005>
66. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor H. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2020 Mar 9 [citado 25 May 2021];223(4):557.e1-557.e11. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30321-5/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30321-5/abstract)
67. Singh S, Suen M. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. Fertil Steril [en línea]. 2017 Mar 1 [citado 26 May 2021];107(3):549-54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217300353>
68. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Cirugía laparoscópica para la endometriosis [en línea]. Londres: Cochrane Database Syst Rev; 2014 [citado 26 May 2021]; 4:CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub2.
69. De Los Ríos-Posada J. ¿Por qué la endometriosis infiltrativa profunda debe ser considerada una entidad diferente a la endometriosis peritoneal? RCOG [en línea]. 2012 Jul [citado 26 May 2021];63(3):259-271. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195225192011_195225192011.pdf
70. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. Semin Reprod Med [en línea]. 2017 Ene [citado 29 May 2021];35(1):54-64. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597306>
71. Pundir J, Omanwa K, Kovoor E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic excision versus ablation for endometriosis-associated pain: an updated systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol [en línea]. 2017 Jul 1 [citado 1 Jun 2021];24(5):747-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465017302637>
72. Misra G, Sim J, El-Gizawy Z, Watts K, Jerreat S, Coia T, et al. Laparoscopic ablation or excision with helium thermal coagulator versus electrodiathermy for the treatment of mild-to-moderate endometriosis: randomised controlled trial. BJOG [en línea]. 2020 May 31 [citado 2 Jun 2021]; 127 (12):1528-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340075/>
73. American Society for Reproductive Medicine. Laparoscopia e histeroscopia: guía para pacientes [en línea]. Alabama:ASRM; 2012 [citado 2 Jun 2021]. Disponible en:

https://www.asrm.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/spanish-fact-sheets-and-info-booklets/laparoscopia_e_histeroscopia-spanish.pdf

74. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* [en línea]. 2014 Mar [citado 3 Jun 2021];29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
75. Zanelotti A, DeCherney A. Surgery and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* [en línea]. 2017 Sep [citado 4 Jun 2021];60(3):477-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635831/>
76. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An update on surgical versus expectant management of ovarian endometriomas in infertile women. *BioMed Res Int* [en línea]. 2015 Jul [citado 8 Jun 2021];2015:204792. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4512511/>
77. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Tratamiento médico pre y posoperatorio en la cirugía para la endometriosis [en línea]. *Londres: Cochrane Database Systematic Reviews*; 2020 [citado 4 Jun 2021]; 11: CD003678. DOI: 10.1002/14651858.CD003678.pub3.
78. Brüel A, Christensen E, Trandum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. *Histología Geneser*. 4 ed. Madrid: Panamericana; 2015.
79. Hall J. *Tratado de fisiología médica*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
80. Houghton O, McCluggage W. Pitfalls in the diagnosis of endometriosis: a condition characterized by a plethora of unusual histological features. *Diagn Histopathol* [en línea]. 2011 Abr 1 [citado 15 Jun 2021];17(4):193-202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756231711000132>
81. Pleş L, Sima R, Burnei A, Albu D, Bujor M, Conci S, et al. The experience of our clinic in laparoscopy for adnexal masses and the correlation between ultrasound findings and pathological results. *Rom J Morphol Embryol* [en línea]. 2016 [citado 23 Jun];57(4):1337-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28174801/>
82. Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health (Lond)* [en línea]. 2015 Ago [citado 23 Jun 2021];11(5):597-601. doi: 10.2217/whe.15.44

83. Ahn S, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril* [en línea]. 2017 Mar 1 [citado 29 Jun 2021];107(3):523-32. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30050-X/abstract](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30050-X/abstract)
84. Brătilă E, Brătilă C, Comandașu D, Baușic V, Vlădescu CT, Mehedințu C, et al. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis. *Rom J Morphol Embryol* [en línea]. 2015 [citado 30 Jun 2021];56(4):1301-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743275/>
85. Neto J, Kho R, dos Santos D, Baracat E, Anderson K, Abrão M. Cellular, Histologic, and molecular changes associated with endometriosis and ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* [en línea]. 2014 Ene 1 [citado 1 Ago 2021];21(1):55-63. Disponible en: [https://www.jmig.org/article/S1553-4650\(13\)00430-5/abstract](https://www.jmig.org/article/S1553-4650(13)00430-5/abstract)
86. Evans-Hoeker E, Lessey B, Jeong J, Savaris R, Palomino W, Yuan L, et al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium o women with endometriosis. *Reprod Sci* [en línea]. 2016 Sep [citado 2 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933165/>
87. Plante B, Lessey B, Taylor R, Wang W, Bagchi M, Yuan L, et al. G Protein-coupled estrogen receptor (gper) expression in normal and abnormal endometrium. *Reprod Sci* [en línea]. 2012 Jul [citado 3 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438071/>
88. Thézénas M, De Leo B, Laux-Biehlmann A, Bafligil C, Elger B, Tapmeier T, et al. Amine oxidase 3 is a novel pro-inflammatory marker of oxidative stress in peritoneal endometriosis lesions. *Sci Rep* [en línea]. 2020 Ene 30 [citado 10 Jun 2021];10:1495. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992811/>
89. Fassbender A, Burney R, O D, D'Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *BioMed Res Int* [en línea]. 2015 Jul 9 [citado 12 Jun 2021];2015:e130854. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/130854/>
90. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* [En línea]. 2010 Jun [citado 1 de agosto de 2021];53(2):413-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880548/>

91. Rogers P, Adamson G, Al-Jefout M, Becker C, D'Hooghe T, Dunselman G, et al. Research priorities for endometriosis. *Reprod Sci* [en línea]. 2017 Feb [citado 5 Jul 2021];24(2):202-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933154/>
92. Jofré F, Aznarez R, Dlonisi H, Etchepareborda J, Fusaro L, Gonzalez A, et al. Actualización de consenso de endometriosis [en línea]. En: Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; Oct 2019; Buenos Aires: FASGO [citado 16 Jul 2021]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/consensos>
93. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* [en línea]. 2009 Dic 1 [citado 12 Jul 2021];92(6):1825-33. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03863-6/abstract](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03863-6/abstract)
94. Scarella A, Devoto L, Villarroel C, Inzunza N, Quilodrán F, Sovino H. Ultrasonido transvaginal para la detección preoperatoria de endometriosis profunda en pacientes con dolor pélvico crónico. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea]. 2013 [citado 18 Jul 2021];78(2):114-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
95. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [en línea]. 2015 Ago 1 [citado 13 Jul 2021];104(2):366-383.e2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028215003301>
96. Bourgioti C, Preza O, Panourgias E, Chatoupis K, Antoniou A, Nikolaidou M, et al. MR imaging of endometriosis: spectrum of disease. *Diagn Interv Imaging* [en línea]. 2017 Nov 1 [citado 10 Jul 2021];98(11):751-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568417301493>
97. Burney R, Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril* [en línea]. 2012 Jul 20 [citado 14 Jul 2021]. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)00682-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)00682-6/fulltext)
98. Strehl JD, Hackl J, Wachter DL, Klingsiek P, Burghaus S, Renner SP, et al. Correlation of histological and macroscopic findings in peritoneal endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol* [en

- línea]. 2013 Dic 15 [citado 10 Jul 2021];7(1):152-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885469/>
99. Greaves E, Critchley H, Horne A, Saunders P. Relevant human tissue resources and laboratory models for use in endometriosis research. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2017 Jun [citado 12 Jul 2021];96(6):644-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485163/>
100. Ñíguez I, Machado F, Marín M, Arense J, Torroba A, Nieto A, et al. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* [en línea]. 2019 Mar 4[citado 17 Jul 2021];30(4):e63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543102/>
101. Ríos-Guzmán R. ¿Cómo elaborar una monografía? [en línea]. Guatemala: USAC; Abr 2020 [citado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=1457>
102. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [en línea]. Sao Paulo: BIREME/OPS/OMS; 2017 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

ANEXOS

Tabla 1. Términos de búsqueda para Métodos diagnósticos en endometriosis

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"endometriosis"	"endometriosis"	cirugía, surgery; diagnóstico, diagnosis; diagnóstico por imagen, diagnostic imaging; patología, pathology	"laparoscopia", "laparoscopy", "laparoscópica", "laparoscopic", "biomarcadores", "biomarkers", "biopsia", "biopsy"	AND, +
				"endometriosis" AND "diagnosis"
				NOT, -, AND NOT
				"endometriosis" NOT "endometrial neoplasms"
				OR,
				"endometriosis" OR "endometrioma" OR "endometrioses"

Fuente: Elaboración propia, modificado de Ríos-Guzmán^{101, 102}

Tabla 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según su tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	No filtrados	1185
Revisión sistemática de ensayos controlados	endometriosis laparoscópica endometrioma -cáncer - endometrial [DeCS]	5
Ensayos clínicos controlados	"((laparoscopic) AND (endometriosis) OR (endometrioma) OR (endometrioses) AND NOT (endometrial neoplasms)	2
Revisión sistemática de estudios de cohorte	endometriosis laparoscópica endometrioma -cáncer - endometrial [DeCS]	12
Estudio individual de cohortes de baja calidad	endometriosis laparoscópica endometrioma -cáncer - endometrial [DeCS]	10
Revisión sistemática de casos y controles	endometriosis laparoscópica endometrioma -cáncer - endometrial [DeCS]	7
Estudio individual de casos y controles	endometriosis laparoscópica endometrioma -cáncer - endometrial [DeCS]	19

Fuente: Elaboración propia, modificado de Ríos-Guzmán¹⁰²

