



ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿POR QUÉ LA ENDOMETRIOSIS INFILTRATIVA PROFUNDA DEBE SER CONSIDERADA UNA ENTIDAD DIFERENTE A LA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL?*

Why deep infiltrating endometriosis should be considered a different entity to peritoneal endometriosis

José Fernando De Los Ríos-Posada, MD¹

Recibido: julio 10/12 – Aceptado: septiembre 17/12

RESUMEN

El presente artículo de revisión recopila, expresa, demuestra y analiza información científica que permite concluir con claridad que la endometriosis infiltrativa profunda es una entidad nosológica diferente en múltiples aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos a la endometriosis peritoneal.

Fue presentado, discutido y avalado por el Consenso Colombiano de Expertos en Endometriosis llevado a cabo dentro del marco del XXVIII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología en mayo de 2012.

Pretende ser un documento de consulta y de soporte bibliográfico y legal que brinde claridad a los actores del sistema de salud colombiano y al público en general sobre las obvias diferencias que existen entre las dos enfermedades.

Palabras clave: endometriosis infiltrativa profunda, diagnóstico, tratamiento, fisiopatología, clasificación.

ABSTRACT

The present review article collects, expresses, shows and analyses scientific information leading to a clear conclusion that deep infiltrating endometriosis is a different nosological entity to peritoneal endometriosis regarding many physiopathological, diagnostic and therapeutic aspects.

It was presented, discussed and supported by the Colombian Consensus of Experts in Endometriosis within the framework of the 28th Colombian Obstetrics and Gynaecology Congress held during May 2012.

It was aimed at being a consultation document and bibliographical and legal support clarifying obvious differences between both diseases for actors in the Colombian health system and the general public.

Key words: Deep infiltrating endometriosis, diagnosis, treatment, physiopathology, classification.

INTRODUCCIÓN

Aunque la endometriosis infiltrativa profunda (EIP) fue descrita como una adenomiosis retroperitoneal

* Documento avalado por el Consenso Colombiano de Expertos en Endometriosis realizado el 17 de mayo de 2012 en el marco del XVIII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología en Cartagena, Colombia.

¹ Ginecólogo endoscopista, Universidad CES. Coordinador Unidad Endoscopia Ginecológica, Clínica del Prado. Profesor de Endoscopia Ginecológica, Universidad CES, Medellín, Colombia. cristidelos@une.net.co

por Cullen desde 1920 (1), esta entidad no fue muy estudiada y pasó casi desapercibida para la literatura por varias décadas. Solo a mediados de los años noventa, y gracias a los avances dados para esta época en los métodos de diagnóstico y en la cirugía de mínima invasión, fue posible comenzar a estudiar, a caracterizar y a tratar mejor esta compleja entidad nosológica.

Por esta razón, aunque no se trata de una patología nueva, sí es evidente un auge de nuevo conocimiento sobre ella en los últimos veinte años que ha permitido que hoy en día no exista duda de que se trata de una patología que aunque hace parte del síndrome endometriósico, es claramente diferente de la endometriosis superficial (2, 3).

La endometriosis infiltrativa profunda hace parte y es una de las expresiones más severas del síndrome endometriósico (4, 5) que comprende:

- a) Endometriosis peritoneal.
- b) Endometriosis ovárica.
- c) Endometriosis infiltrativa profunda.

En los siguientes apartados se explicarán claramente las diferencias.

DIFERENTE ETIOPATOGENIA

Aunque existen múltiples hipótesis para explicar la génesis de la endometriosis peritoneal y ovárica, la teoría de Sampson sobre el reflujo transtubárico y la posterior implantación de células estromales y glandulares de endometrio en diferentes sitios de la cavidad pélvica es universalmente aceptada como una de las más probables explicaciones de la enfermedad (6).

En la endometriosis infiltrativa profunda, la explicación de su etiología es discutida. Algunos piensan que también se produce como consecuencia de reflujo menstrual con posteriores siembras de endometrio ectópico que en virtud de su agresividad y de la reacción inflamatoria tan intensa que generan, van infiltrando los órganos en los que se localizan (7). Otros, sin embargo, opinan que esta es una

entidad distinta en la que remanentes müllerianos atrapados en el retroperitoneo sufren metaplasia, convirtiéndose en varios tipos celulares entre los que se cuentan fibroblastos, células musculares lisas y componentes de las glándulas y el estroma endometrial (8).

DIFERENTE HISTOLOGÍA

Es clásica la descripción de la histología de la endometriosis peritoneal, en la que al evaluar microscópicamente las lesiones se encuentran que están constituidas por acúmulos de células de las glándulas y el estroma endometrial con evidencia de sangrado y depósitos de hemosiderina (3).

Los hallazgos histológicos de las lesiones de EIP difieren notoriamente de los encontrados en las lesiones peritoneales y están caracterizados por la presencia de células de músculo liso y reacción fibrosa, intercaladas con un escaso número de células endometriales, pero ellas no son las predominantes. La presencia de células glandulares inmersas en una matriz muscular es lo que ha llevado a muchos autores a describir estos hallazgos como una adenomiosis retroperitoneal (9).

Además, en las lesiones de EIP se describe una inusual y aumentada presencia y densidad de fibras nerviosas, sin que hasta ahora se haya podido dilucidar si es que existe un tropismo especial de los implantes endometriósicos por invadir tejido nervioso, o si ocurre algún tipo de metaplasia de otros tipos celulares a células axonales que podrían contribuir a las marcadas manifestaciones dolorosas propias de la enfermedad profunda (10-13).

DIFERENTE COMPORTAMIENTO BIOQUÍMICO, CELULAR Y MOLECULAR

Una de las más claras pruebas de que se trata de una entidad diferente proviene del origen mismo. Se han demostrado diferencias en la expresión de genes entre pacientes con endometriosis infiltrativa profunda y pacientes con lesiones peritoneales u ováricas (14, 15).

Asimismo, y probablemente por la conjunción de factores tales como la reacción inflamatoria más severa, el compromiso retroperitoneal y el mismo patrón genético, ambas entidades son claramente diferenciables en múltiples aspectos a nivel celular como una mayor concentración de mastocitos activados y en degranulación (16).

Existe una mayor cantidad de linfocitos asesinos naturales (*natural killer*) en los conteos de sangre periférica de pacientes con EIP cuando se comparan con los de pacientes con endometriosis peritoneal y de pacientes sin endometriosis (17).

La proteína de membrana p63, importante regulador de la proliferación y diferenciación epiteliales en las células del tracto genital femenino, se encuentra presente en el 93% de las lesiones peritoneales y en *ninguna* de las lesiones infiltrativas profundas, lo que habla de un compromiso distinto a nivel de la membrana celular (18).

Si bien, como se dijo en el apartado de histología, las lesiones profundas no tienen gran cantidad de componente endometrial y, por el contrario, abunda en ellas el tejido muscular, es notoria la gran cantidad de receptores para estrógenos y progesterona que expresan las células musculares en estas lesiones, lo que explicaría por qué un tejido adenomiótico es tan sensible a las hormonas femeninas (19).

Incluso se han encontrado diferencias importantes en la expresión enzimática de las células endometriales que conforman las lesiones infiltrativas profundas cuando se comparan con aquellas presentes en las lesiones peritoneales. La metaloproteinasa 7 es una enzima que juega un papel clave en la invasión inicial de las células endometriales que van a producir endometriosis. La expresión de esta sustancia se encuentra muy aumentada y significativamente diferente en las células endometriales de las lesiones profundas cuando se compara con la encontrada en lesiones peritoneales y ováricas. Los autores llegan incluso a sugerir que dada esta diferencia en la etiopatogenia de las lesiones, deberían abordarse terapéuticamente desde estrategias diferentes (20).

DIFERENTE COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO

La respuesta inmune es claramente distinta en las pacientes con endometriosis infiltrativa profunda, cuando se compara con mujeres con endometriosis peritoneal.

Las mediciones de interleukinas 2, 4 y 10, de factor de necrosis tumoral alfa y de interferón gamma arrojan valores diferentes cuando se comparan en pacientes con los tres tipos de endometriosis (peritoneal, ovárica o infiltrativa profunda) (21).

DIFERENTE COMPORTAMIENTO CLÍNICO

Mientras los focos de la endometriosis peritoneal generan sangrado, inflamación y adherencias, los nódulos de la EIP producen retracción, fibrosis, obstrucción de órganos y síntomas mucho más marcados por comprometer sitios en el retroperitoneo con abundante inervación (22).

Las consecuencias de la endometriosis peritoneal son básicamente dolor e infertilidad, pero en general no es una enfermedad con capacidad de poner en riesgo la integridad de las pacientes. La progresión de la EIP, por el contrario, puede generar compromiso de órganos vitales por obstrucción o infiltración, tales como el tracto intestinal o el árbol urinario, describiéndose desde obstrucciones intestinales hasta pérdidas silenciosas de la función renal por obstrucción crónica (23-26).

Además, las lesiones de endometriosis infiltrativa profunda demuestran un comportamiento semejante al de neoplasias con capacidad de invasión loco-regional, linfangiogénesis y presencia de fenómenos parecidos a la metástasis al migrar a diferentes zonas mediante la vía linfática, encontrándose células endometriósicas en ganglios linfáticos de la pelvis (27-29).

DIFERENTE LOCALIZACIÓN

Mientras las lesiones de la endometriosis clásica se ubican en el peritoneo y las serosas de los órganos, la EIP compromete estructuras del retroperitoneo

y las capas de los diferentes órganos que afecta, infiltrándolos desde sus capas superficiales (serosas, perineuro o adventicias), pasando por capas musculares y llegando en ocasiones a comprometer las mucosas.

La endometriosis infiltrativa profunda puede afectar tres grandes zonas en la pelvis:

- a) El compartimiento anterior donde puede generar retracción e infiltración de los ligamentos redondos (30) y de la pared vesical (31-33).
- b) La pared pélvica lateral donde compromete los uréteres (34, 35), los plexos nerviosos hipogástricos, la espina ciática, el ligamento sacroespinoso y, en ocasiones, los nervios profundos de la pelvis como el ciático o el pudendo (36-38).
- c) El compartimiento posterior donde infiltra el Taurus uterino, los ligamentos uterosacros (39-44), los parametrios (38), la vagina (45), el recto y el tabique rectovaginal (46, 47).

También puede encontrarse en sitios extrapélvicos como el intestino delgado (25), el sigmoides, el ciego o el apéndice cecal (48, 49).

DIFERENTE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Mientras en la endometriosis peritoneal los síntomas sugieren el diagnóstico, la presencia de infertilidad lo refuerza y la visualización directa por laparoscopia lo confirma, es claro que dado el pequeño tamaño de los focos peritoneales, ningún examen de imagenología tiene real utilidad en su diagnóstico, excepto en presencia de endometriomas ováricos donde la ecografía transvaginal tiene un desempeño notable en manos expertas (50).

Por el contrario, en la EIP, su carácter nodular y la invasión que realiza a los tejidos circundantes hace que desde el examen físico cuidadoso se obtengan resultados importantes y altamente sugestivos de la enfermedad que después pueden ser confirmados,

mapeados y estadificados por los diferentes exámenes imagenológicos (51, 52). La laparoscopia, a pesar de ser el estándar de oro para el diagnóstico de la endometriosis peritoneal, puede no visualizar las lesiones alojadas en el retroperitoneo, por lo que cuando se sospecha la enfermedad profunda deben practicarse estudios imagenológicos en las áreas donde se supone el compromiso.

Protocolos especiales de resonancia nuclear magnética permiten evidenciar la enfermedad con compromiso rectal, detectar multifocalidad y determinar la profundidad de invasión en la pared rectal, haciendo posible planear con anticipación la intervención quirúrgica más adecuada (53-55). Sin embargo, es importante anotar que se requiere una curva de entrenamiento importante para la realización e interpretación adecuadas de este examen (56).

La endosonografía transrectal permite describir el tamaño del nódulo rectal, el número de capas comprometidas, el porcentaje de compromiso de la circunferencia rectal y la distancia de la lesión al ano. Todos estos son datos fundamentales para la planeación preoperatoria de una intervención quirúrgica mayor, y también son útiles para la verificación de la respuesta a tratamiento cuando se decide manejo médico (57, 58).

El colon por enema con doble contraste permite determinar el porcentaje de reducción de la luz de la porción intestinal comprometida por el nódulo infiltrativo, información importante para una decisión quirúrgica (59-61).

La ecografía de vías urinarias puede ser un primer paso para descartar dilatación de las cavidades renales secundaria a obstrucción ureteral por la endometriosis infiltrativa profunda. Si se observa dilatación serán necesarios estudios como la urografía excretora o el Urotac para determinar el nivel de la obstrucción y planear el acto quirúrgico respectivo.

En la actualidad existe la tendencia a nivel mundial de diagnosticar la EIP a todos los niveles (vejiga, recto, uterosacros, vagina, parametrios, e incluso

apéndice o intestino delgado) por medio de ultrasonido. Esta práctica requiere de un entrenamiento especial para detectar dichas lesiones y permitir un adecuado mapeo de las mismas idealmente antes del acto quirúrgico. Existen múltiples artículos que muestran las bondades del ultrasonido para el diagnóstico de la enfermedad profunda, comparándolo con métodos como la resonancia magnética, la endosonografía o el colon por enema (51-53, 60-69).

Ninguno de los anteriores exámenes es útil ni necesario en pacientes con endometriosis peritoneal, lo que claramente demuestra una diferencia contundente en la manera de abordar cada una de las enfermedades desde el punto de vista imagenológico.

Sin embargo, cuando en una ecografía transvaginal se encuentren endometriomas ováricos, este hallazgo es un importante factor predictor de la presencia de enfermedad profunda y debe proceder a descartarse (70-72).

DIFERENTE CLASIFICACIÓN

El sistema de puntaje para la clasificación de la endometriosis que actualmente se utiliza en nuestro medio es el de la Sociedad Americana de Fertilidad. Fue creado en 1979 y revisado en 1985 y en 1996 (73-75). Tiene en cuenta tan solo ítems de compromiso de los órganos genitales intraperitoneales y su función teórica es predecir el pronóstico reproductivo. Clasifica la enfermedad peritoneal y ovárica asignando un puntaje por cada hallazgo encontrado a la visualización de los órganos, y posteriormente asigna una categoría a cada paciente que va desde el grado I hasta el grado IV.

Los códigos incluidos por la Comisión de Regulación en Salud (CRES) en el acuerdo 029 de 2011 son los siguientes:

- 691201 - Escisión y ablación de endometriosis estados I y II por laparoscopia.
- 691202 - Escisión y ablación de endometriosis estados III y IV por laparoscopia.

Esto en clara relación con la Clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad que propone dichos estadios pero que no fue diseñada ni incluye en ellos el componente infiltrativo profundo retroperitoneal (76).

Desde 1993, cuando la doctora Adamyan (77) propuso su clasificación para la endometriosis rectovaginal, se han diseñado para la endometriosis infiltrativa profunda varias propuestas de clasificación de las cuales las más conocidas son la de Chapron en 2003 (78) y la clasificación Enzian (79, 80) propuesta por el grupo europeo en 2005 y revisada en 2010. Actualmente, la Sociedad Americana de Ginecología Mínimamente Invasiva está también trabajando en una propuesta para clasificar la EIP (77).

Estas clasificaciones especialmente diseñadas para la EIP tienen por propósito, además de brindar un adecuado mapeo de la enfermedad al localizar de manera exacta los sitios comprometidos y el tamaño de las lesiones, servir como un instrumento que permita adoptar decisiones quirúrgicas acertadas (81).

De lo anterior queda claro que:

- a) Los sistemas de clasificación de las endometriosis peritoneal y profunda son diferentes.
- b) Una endometriosis infiltrativa profunda no es equivalente a una endometriosis IV de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
- c) Las dos enfermedades pueden coexistir, por tanto, una paciente puede tener una endometriosis peritoneal grado I, lo que significa (en teoría) que su pronóstico reproductivo no está muy afectado, pero tener una EIP de la pared pélvica que si bien puede no afectar mucho su capacidad reproductiva sí puede producirle sintomatología dolorosa severa o daño de un órgano vital como el riñón.
- d) El tratamiento de la endometriosis profunda infiltrante no fue incluido en la reciente reforma de la CRES (82).

DIFERENTE MANEJO QUIRÚRGICO

Los objetivos terapéuticos de la cirugía de la endometriosis peritoneal son: destruir los implantes endometriósicos para minimizar o eliminar los síntomas dolorosos y liberar las adherencias para preservar la fertilidad. Lo anterior puede lograrse mediante la resección de las lesiones peritoneales o con su destrucción o ablación con diferentes fuentes de energía. Los resultados en desenlaces como dolor y fertilidad no difieren si se utiliza una u otra estrategia (83).

Por el contrario, para el adecuado tratamiento quirúrgico de la EIP, por definición, lo primero que debe hacerse es abordar el retroperitoneo y resecar de la forma más radical posible los nódulos compuestos por tejido endometrial y por fibrosis que son los elementos causantes del atrapamiento nervioso que genera dolor y de los posibles daños ejercidos sobre los órganos afectados.

En la cirugía de la endometriosis profunda infiltrante es claro para los centros de referencia que la practican, que la radicalidad es directamente proporcional a la mejoría de los síntomas dolorosos e inversamente proporcional a la posibilidad de recidivas (84-88).

Y la radicalidad implica la implementación de técnicas quirúrgicas agresivas, con abordajes retroperitoneales extensos, con resecciones parciales y reparaciones de los órganos comprometidos, procedimientos que distan enormemente de la cirugía de la endometriosis peritoneal.

Diferentes tipos de resecciones intestinales, anastomosis o resecciones ureterales con posterior reimplante, ureterolisis extensas, resecciones o colgajos vesicales, disecciones profundas en las paredes pélvicas en busca de compromiso nervioso por la enfermedad, hacen parte de la gran cantidad de procedimientos potenciales que pueden llegar a requerirse en una paciente con endometriosis infiltrativa profunda y, por tanto, no son susceptibles de ser catalogados bajo un mismo código procedimental (89-95).

De la sola revisión de la literatura enunciada se desprende como conclusión obvia que la vía laparoscópica es el abordaje ideal para estos casos ya que provee una mejor visualización, aumenta la precisión mediante la magnificación óptica del campo operatorio y permite el ingreso a sitios anatómicamente difíciles de abordar por laparotomía, donde a menudo se ubican las lesiones profundas.

También, el hecho de trabajar con órganos de tanta importancia y delicadeza como el recto o el uréter hace necesaria la implementación en cirugía de elementos dispensadores de energía seguros y adecuados, que permitan la disección y manipulación de dichos tejidos con el menor riesgo posible de lesiones térmicas.

Las dos últimas consideraciones hacen que los costos de la cirugía sean también diferentes y que esto deba tenerse en cuenta por las entidades reguladoras de los sistemas de salud a la hora de establecer tarifas, códigos y puntajes a los procedimientos que se realizan para el tratamiento de la EIP.

DIFERENTE RIESGO QUIRÚRGICO, MORBILIDAD Y COMPLICACIONES

De manera lógica, y dada la extensión y complejidad de los procedimientos por realizar, es fácil entender que la cirugía para el manejo de la endometriosis infiltrativa profunda difiera ostensiblemente de aquella que se realiza para la endometriosis peritoneal en la que, en esencia, se corren los mismos riesgos de cualquier acto quirúrgico como son: sangrado, infección o lesión de órganos vecinos.

En la EIP se debe tener en cuenta: la anatomía distorsionada por la fibrosis; los planos quirúrgicos perdidos; la necesidad de resecciones amplias retroperitoneales que frecuentemente incluyen de manera inevitable tejido nervioso inmerso en el magma producido por la enfermedad; trabajar sobre órganos de estructura delicada como el uréter o el recto; precisar tiempos quirúrgicos prolongados; requerir un margen de radicalidad importante, todas estas, circunstancias que sin duda imponen

mayores riesgos de complicación en el acto quirúrgico *per se* (96).

Aun con un acto quirúrgico exitoso es de esperar que en algunas pacientes, después de una resección retroperitoneal amplia, se presente posterior a la cirugía cierto grado de disfunción transitoria o permanente de los órganos pélvicos como el recto o la vejiga como consecuencia de la denervación (97-103).

DIFERENTES REQUERIMIENTOS PARA ABORDAJE QUIRÚRGICO (MANEJO MULTIDISCIPLINARIO Y CENTROS DE REFERENCIA)

El manejo de la endometriosis peritoneal u ovárica es una responsabilidad claramente atribuible al ginecólogo, y dicha especialidad es normalmente la encargada de llevar a cabo los tratamientos.

Por el contrario, en la endometriosis infiltrativa profunda, el compromiso de órganos que normalmente no son del dominio del ginecólogo obliga a que quien trabaja con este tipo de pacientes adquiera destrezas y conocimientos sobre el funcionamiento y la patología de los mismos, pero también que busque apoyo de diferentes especialidades quirúrgicas como Urología, Cirugía General y Coloproctología, teniendo siempre claro y presente que el ginecólogo es quien más conoce sobre el comportamiento de la enfermedad y que, por ende, debe servir como asesor, modulador y coordinador del equipo multidisciplinario requerido para una adecuada atención (104-107).

Las complicaciones ocurridas en este tipo de procedimientos tales como: filtraciones intestinales, fístulas, necesidad de colostomías, necrosis ureterales, estenosis rectales, entre otras, no son fácilmente reconocidas, ni adecuadamente manejadas de manera rutinaria por los ginecólogos por lo que se requiere el concurso activo de otras especialidades (108).

Sin duda, ante todas las razones esbozadas, se reconoce claramente por qué el manejo quirúrgico de la endometriosis profunda infiltrante es uno de los mayores retos quirúrgicos para los ginecólogos,

y por qué la Eshre, en su clasificación por niveles de complejidad, la señala como uno de los procedimientos laparoscópicos para los cuales el cirujano requiere un nivel de experto para su adecuada realización (109).

La necesidad de personal experto y el concurso de varias especialidades para la atención de las pacientes con esta enfermedad ha llevado a que alrededor del mundo se creen centros de referencia especializados tal y como lo recomienda la guía de práctica clínica en endometriosis de la Eshre (110).

En Colombia ya se tiene experiencia en este tipo de tratamientos, y algunos de los grupos han empezado a reportar sus resultados (111).

CONCLUSIÓN

El presente artículo demuestra con claridad y amplia referenciación bibliográfica las diferencias existentes entre la endometriosis peritoneal y la endometriosis infiltrativa profunda.

REFERENCIAS

1. Cullen TS. The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa. *Arch Surg* 1920;1:215-83.
2. Abrao MS, Neme RM, Averbach M. Rectovaginal septum endometriosis: a disease with specific diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol* 2003;40:192-7.
3. Garry R. The Endometriosis Syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod* 2004;19:760-8.
4. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dosset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21:1839-45.
5. Bronsens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern Syndrome. *Indian J Med Res* 2011;133:581-93.
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
7. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep Endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:153-61.

8. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum endometriosis of adenomyosis: laparoscopic management in a serie of 231 patients. *Hum Reprod* 1995;10:630-5.
9. Signorile PG, Campioni M, Vincenzi B, D'Avino A, Baldi A. Rectovaginal septum endometriosis: an immunohistochemical analysis of 62 cases. *In Vivo* 2009;23:459-64.
10. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Chapron C, Pistofidis G, Noel JC. Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71:112-7.
11. Wang G, Tokushige N, Russell P, Dubinovsky S, Markham R, Fraser IS. Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:713-9.
12. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervations of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:827-34.
13. Kelm AR, Lancellotti CL, Donadio N, Auge AP, Lima SM, Aoki T, et al. Nerve fibers in uterosacral ligaments of women with deep infiltrating endometriosis. *J Reprod Immunol* 2008;79:93-9.
14. van Langendoek A, Luyckx M, González MD, Defrere S, Donnez J, Squifflet J. Differential expression of genes from the homeobox A cluster in deep endometriotic nodules and peritoneal lesions. *Fertil Steril* 2010;94:1995-2000.
15. De Graaf AA, Dunselman GA, Delvoux B, van Kaam KJ, Smits LJ, Romano A. B lymphocyte stimulator -817C>T promoter polymorphism and the predisposition for the development of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:1108-10.
16. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noel JC. Pain, mast cells and nerves in peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1336-43.
17. Dias JA Jr, Podgaec S, De Oliveira RM, Carnevale ML, Baracat EC, Abrao MS. Patients with endometriosis of the rectosigmoid have a higher percentage of natural killer cells in peripheral blood. *J Min Invasive Gynecol* 2012;19:317-24.
18. Poli OB, Ferreira HM, Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ, Nogueira AA. Expression of p63 differs in peritoneal endometriosis, endometriomas, adenomyosis, rectovaginal septum endometriosis and abdominal wall endometriosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1099-102.
19. Noel JC, Chapron C, Bucella D, Buxant F, Peny MO, Fayt I, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:1774-7.
20. Matsuzaki S, Maleysson E, Darcha C. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium, samples from patients with different forms of endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25:742-50.
21. Podgaec S, Dias Junior JA, Chapron C, Oliveira RM, Bacarat EC, Abrao MS. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:92-8.
22. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:1895-900.
23. Langebrekke A, Qvigstad E. Ureteral endometriosis and loss of renal function: mechanisms and interpretations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1164-6.
24. Muñoz JL, Jiménez JS, Tejerizo A, López G, Duarte J, Sánchez F. Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:121-4.
25. Fernández-Rey CL, Álvarez-González SA, Díaz-Solis P, Blanco-González A, Costilla-García S. Small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis multisection computer tomography evaluation. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:872-4.
26. Wu CJ, Huang KH, Kung FT. Deep infiltrating endometriosis with obstructive uropathy secondary to ureteral endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:239-40.

27. Bassi MA, Pogdaec S, Dias Junior JA, Sobrado CW, Amico N. Bowel endometriosis: a benign disease? *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:611-6.
28. Keichel S, Barcena de Arellano ML, Reichelt U, Riedlinger WF, Schneider A, Kohler C, et al. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:2713-20.
29. Noel JC, Chapron C, Fayt I, Anaf V. Lymph node involvement and lymphovascular invasion in deep infiltrating rectosigmoid endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:1069-72.
30. Crispi CP, de Souza CA, Oliveira MA, Dibi RP, Cardeman L, Sato H, et al. Endometriosis of the round ligament of the uterus. *J Min Invasive Gynecol* 2012;19:46-51.
31. Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of the bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Min Invasive Gynecol* 2010;17:600-4.
32. Granese R, Candiani M, Perino A, Venezia R, Cucinella G. Bladder Endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:114-7.
33. Le Tohic A, Chis C, Yazbeck C, Koskas M, Madelenat P, Panel P. Bladder Endometriosis: diagnosis and treatment. A series of 24 patients. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:216-21.
34. Chapron C, Chiodo I, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, Chopin N, Borghese B, et al. Severe Ureteral endometriosis: the intrinsic type is not so rare after complete surgical exeresis of deep endometriotic lesions. *Fertil Steril* 2010;93:2115-20.
35. Azioni G, Bracale U, Scala A, Capobianco F, Barone M, Rosati M, et al. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative ureteral endometriosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010;19:292-7.
36. Ceccaroni M, Clarizia R, Cosma S, Pesci A, Pontrelli G, Minelli L. Cyclic sciatica in patient with deep monolateral endometriosis infiltrating the right sciatic nerve. *J Spinal Disord Tech* 2011;24:474-8.
37. Pham M, Sommer C, Wessing C, Monoranu CM, Pérez J, Stoll G, et al. Magnetic Resonance neurography for the diagnosis of extrapelvic sciatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:351-4.
38. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Bruni F, Ruffo G, Peters I, et al. Deep rectal and parametrial infiltrating endometriosis with monolateral pudendal nerve involvement: case report and laparoscopic nerve-sparing approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:227-9.
39. Bonte H, Chapron C, Vieira M, Fanconnier A, Barakat H, Fritel X, et al. Histologic appearance of endometriosis infiltrating uterosacral ligaments in women with painful symptoms. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:519-24.
40. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Vieira M, Bonte H, Vacher-Lavenu MC. Does deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments present an asymmetric lateral distribution? *BJOG* 2001;108:1021-4.
41. Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Profound endometriosis and infertility. Fertility results after laparoscopic treatment of profound endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Contracep Fertil Sex* 1999;27:I-VI.
42. Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, Fernandez B, Poncelet C, Benguin S, et al. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:31-7.
43. Redwine DB. Aggressive laparoscopic excision of endometriosis of the cul de sac and uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:540-1.
44. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1996;11:868-73.
45. Dadhwal V, Deka D, Mathur S, Kaushal S, Sharma AK, Mittal S. Vaginal polypoid endometriosis simulating neoplasia in a young woman. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:318-21.
46. Jelenc F, Ribic-Pucelj M, Juvan R, Kobal B, Sinkovec J, Salamun V. Laparoscopic rectal resection for deep infiltrating endometriosis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2012;22:66-9.
47. Ruffo G, Sartori A, Crippa S, Partelli S, Barugola G, Manzoni A, et al. Laparoscopic rectal resection for

- severe endometriosis of the mid and low rectum: technique and operative results. *Surg Endosc* 2012;26:1035-40.
48. Abrao MS, Diaz JA Jr, Rodini GP, Podgaec S, Bassi MA, Averbach M. Endometriosis at several sites, cyclic bowel symptoms, and the likelihood of the appendix being affected. *Fertil Steril* 2010;94:1099-101.
 49. Cirillo F, Vismarra M, Buononato M, Magnani E, Vergoni F, Martinotti M. Endometriosis of the caecum and ileo-caecal valve. A case Report and review of the literature. *Chir Ital* 2008;60:603-6.
 50. van Holsbeke C, van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:730-40.
 51. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:480-7.
 52. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginalsonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825-33.
 53. Vimercati A, Achillarre MT, Scardapane A, Lorusso F, Ceci O, Mangiatordi G, et al. Accuracy of transvaginalsonography and contrast-enhanced MR-colonography for the pre-surgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Apr; doi: 10.1002/uog.11179. [Epub ahead of print]
 54. Busard MP, van der Houwen LE, Bleeker MC, Pieters van den Bos IC, Cuesta MA, van Kuijk C, et al. Deep infiltrating endometriosis of the bowel: MR imaging as a method to predict muscular invasion. *Abdom Imaging* 2011;37:549-57.
 55. Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrao MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:198-201.
 56. Saba L, Guerriero S, Sulis R, Pilloni M, Ajossa S, Melis G, et al. Learning curve in the detection of ovarian and deep endometriosis by using Magnetic Resonance: comparison with surgical results. *Eur J Radiol* 2011;79:237-44.
 57. Ferrari S, Persico P, Di Puppo F, Viganò P, Tandoi I, Garavaglia E, et al. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:699-703.
 58. Mezzi G, Ferrari S, Arcidiacono PG, Di Puppo F, Candiani M, Testoni PA. Endoscopic rectal ultrasound and elastosonography are useful in flow chart for the diagnosis of deep pelvic endometriosis with rectal involvement. *J Obstet Gynecol Res* 2011;37:586-90.
 59. Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rodrigues FC, Donadio N, Auge AP, Aoki T. Double-contrast barium enema in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:400-5.
 60. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Coppens E, Zalcmán M, Noel JC. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg* 2009;33:822-7.
 61. Savelli L, Mnuzzi L, Coe M, Mabrouk M, Di Donato N, Venturoli S, et al. Comparison of transvaginalsonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:466-71.
 62. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, Sizzi O, Florio G, Faiella E, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging* 2010;35:716-25.
 63. Bazot M, Nassar J, Darai E, Thomassin I, Cortez A, Buy JN, et al. Value of sonography and MR imaging for the evaluation of deep pelvic endometriosis. *J Radiol* 2005;86:461-7.
 64. Saccardi C, Cosmi E, Borghero A, Alberto T, Dessole S, Litta P. Comparison between transvaginal ultrasound, sonovaginography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:464-9.

65. Egekvist AG, Forman ASEyer-Hansen M. Transvaginal ultrasonography of rectosigmoid endometriosis: interobserver variation of lesion size. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:264-8.
66. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginalsonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092-7.
67. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrao MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:156-60.
68. Abrao MS, Gonçalves MO, Ajossa S, Melis GB, Guerriero S. The sonographic diagnosis of deep endometriosis. *J Ultrasound Med* 2009;28:408-9.
69. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesion and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010;25:665-71.
70. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel JC, Anaf V, Streuli I, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:702-11.
71. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453-7.
72. Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Min Invasive Gynecol* 2008;15:538-40.
73. American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979;32:631-4.
74. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
75. The Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1996;67:817-21.
76. Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:115-32.
77. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:213-20.
78. Chapron C, Fancounier A, Vieira M, Bakarar H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-61.
79. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2005;127:275-81.
80. Haas D, Chvatal R, Hbelsberger A, Wurm P, Schimetta W, Oppelt P. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril* 2011;95:1574-8.
81. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Min Invasive Gynecol* 2005;12:106-12.
82. Comisión de Regulación en Salud (CRES). Acuerdo 029 de 2011. Disponible en <http://www.cres.gov.co/Portals/0/acuerdo29de2011.pdf>
83. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94:2536-40.
84. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long term follow-up. *Hum Reprod* 2006;21:1629-34.
85. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, Vignali M, Bertulesi C, Oggioni G, et al. Determination of long term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian and pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:426-32.
86. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1020-4.

87. Carmona F, Martinez-Zamora A, Gonzalez X, Ginés A, Buñesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril* 2009;92:868-75.
88. Stepniewska A, Pomini P, Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G, Minelli L. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow up in patients who underwent laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2010;93:2444-6.
89. Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Furtado A, Gabriel B, Wattiez A. Management of deep endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2011;23:25-33.
90. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011;118:285-91.
91. Azioni G, Bracale U, Scala A, Capobianco F, Barone M, Rosati M, et al. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative ureteral endometriosis. *Min Invasive Ther Allied Technol* 2010;19:292-7.
92. Vercellini P, Carmignani L, Rubino T, Barbara G, Abbiati A, Fedele L. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:88-103.
93. Prager M, Wilson T, Krüger K, Ebert AD. Laparoscopic extramucosal partial bladder resection in a patient with symptomatic deep infiltrating endometriosis of the bladder. *J Min Invasive Gynecol* 2012;19:113-7.
94. Lousquy R, Borghese B, Chapron C. Deep bladder endometriosis: how do I to perform a laparoscopic partial cystectomy? *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:697-9.
95. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Serati M, Sacco A, Mueller MD. Outcome of laparoscopic ureterolysis for ureteral endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:418-22.
96. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011;118:292-8.
97. Roman H, Loisel C, Resch B, Tuech JJ, Hochain P, Leroi AM, et al. Delayed functional outcomes associated with surgical management of deep rectovaginal endometriosis with rectal involvement: giving patients an informed choice. *Hum Reprod* 2010;25:890-9.
98. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J min Invasive Gynecol* 2008;15:235-40.
99. Dubernard G, Rouzier R, Piketty M, Bazot M, Darai E. Assessment of the urinary side effects after surgery for deep pelvic endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:S1-7.
100. Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. *J Min Invasive Gynecol* 2007;14:463-9.
101. Kavallaris A, Mebes I, Evagelinos D, Dafopoulos A, Beyer DA. Follow-up of dysfunctional bladder and rectum after surgery of a deep infiltrating rectovaginal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1021-6.
102. Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Lang-Averous G, Wattiez A. Long-term urinary retention after laparoscopic surgery for deep endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:803-9.
103. Ballester M, Santulli P, Bazot M, Coutant C, Rouzier R, Darai E. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *J Min Invasive Gynecol* 2011;18:36-42.
104. Soriano D, Schonman R, Nadu A, Lebovitz O, Schiff E, Seidman DS, et al. Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long term outcome data and treatment algorithm. *J Min Invasive Gynecol* 2011;18:483-8.
105. Seracchioli R, Manuzzi L, Mabrouk M, Solfrini S, Frasca C, Manferrari F, et al. A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:1007-13.
106. Marcelli F, Collinet P, Vinatier D, Robert Y, Triboulet JP, Biserte J, et al. Ureteric and bladder involvement of deep pelvic endometriosis. Value of multidisciplinary surgical management. *Prog Urol* 2006;16:588-93.
107. Keckstein J, Wiesinger H. Deep endometriosis, including intestinal involvement-the interdisciplinary approach. *Minim Invasiv Ther Allied Technol* 2005;14:160-6.

108. Panel P, Chis C, Gaudin S, Letohic A, Raynal P, Mikhayelyan M, et al. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34;583-92.
109. ESHRE Guidelines for training, accreditation and monitoring in gynaecological endoscopy. *Human Reprod* 1997;12:867-8.
110. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
111. Castañeda JD, Almanza LA, Muñoz JC, Arango AM, De Los Ríos JF, Serna E, et al. Endometriosis profunda infiltrante: seguimiento a un año luego de tratamiento laparoscópico. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010;61:129-35.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.