

Manejo actual de la endometriosis: cambiando paradigmas

Dr. Santiago Henao Vargas

Residente de Ginecología y Obstetricia

Universidad de Antioquia

Dr. José Fernando De los Ríos Posada

Ginecólogo especialista en cirugía laparoscópica

Clínica del Prado

Introducción

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente que puede ocasionar dolor pélvico crónico e infertilidad cuya etiología aún no se comprende totalmente a pesar de las diferentes hipótesis existentes. Este capítulo presenta una revisión dirigida al médico general sobre la epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Definición

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial activo (glándulas y estroma) por fuera de la cavidad uterina. Los implantes de tejido ectópico, usualmente, se encuentran ubicados en la pelvis, pero se pueden localizar casi en cualquier parte del cuerpo como intestino o pleura.

Es importante incluir dentro de la definición las características más relevantes de la endometriosis y no olvidar que se trata de una enfermedad:

1. Inflamatoria
2. Crónica
3. Recurrente
4. Progresiva en la mayoría de las ocasiones
5. Dependiente de hormonas

Además, afecta enormemente la calidad de vida de las mujeres que la padecen y amenaza su potencial reproductivo. Por lo tanto, al establecer el diagnóstico de endometriosis en una paciente, deberá tenerse en cuenta que requiere una estrategia de manejo de largo plazo que probablemente incluirá toda su vida reproductiva y en el que habrá de privilegiarse el uso de manejo médico farmacológico y dejar la opción quirúrgica solo para los casos en que esté claramente indicada.

Epidemiología

El diagnóstico definitivo de la endometriosis se hace mediante la visualización directa de las lesiones por medios quirúrgicos. Por esta razón la prevalencia en la edad reproductiva es muy variable en la literatura, con valores que van

del 10 al 30%, aunque, tradicionalmente, se acepta que aproximadamente una de cada 10 mujeres tiene diagnóstico de endometriosis. Se conoce que es más frecuente en pacientes entre los 25 y 35 años y es una entidad menos común en pacientes premenáuricas o posmenopáusicas, excepto en las que reciben terapia de remplazo hormonal, pues aproximadamente 5% de estas pacientes presenta endometriosis. En el caso de infertilidad, se estima que el 30% de las pacientes la padece. Es la entidad no obstétrica con mayor tasa de hospitalizaciones y no existen datos específicos de incidencia de endometriosis en Colombia.

Etiología

Se han propuesto diferentes teorías para explicar el origen de la endometriosis, entre las más difundidas está la teoría de la menstruación retrógrada con transporte de células endometriales, la metaplasia del epitelio celómico y la diseminación vía hemático o linfática.

La teoría más aceptada es la menstruación retrógrada en la que se propone que la descamación endometrial pasa a través de las trompas permeables y se depositan fragmentos de endometrio en el peritoneo pélvico en el que reciben el influjo hormonal como injertos homólogos. En favor de esta teoría está que los implantes de endometriosis, usualmente, se encuentran en zonas cercanas a las fimbrias y, en general, que la endometriosis es más frecuente en las zonas más profundas de la pelvis a donde tenderían por gravedad a localizarse los fragmentos endometriales que refluyen, como en efecto ocurre.

En el caso de la metaplasia celómica, se propone que ocurre una transformación de epitelio peritoneal en tejido endometrial al parecer por el influjo estrogénico. Esto contribuye a explicar por qué la endometriosis se presenta con mayor frecuencia en la edad reproductiva.

La diseminación vía hemática o linfática, también conocida como teoría de Halban, postula que a través de la infil-

tración de los vasos en la cavidad endometrial se logra el transporte y posterior depósito de células endometriales en sitios distantes y esto explicaría los hallazgos de focos de endometriosis en tejidos como la pleura.

En general, las teorías coinciden en que, además del tejido endometrial ectópico, se trata de una entidad hormono dependiente (específicamente de estrógenos que favorecen la proliferación del tejido) e inflamatoria que explica la disregulación inmunológica en favor de un líquido peritoneal rico en leucocitos, macrófagos activados y citoquinas, especialmente IL-8 y TNF que promueven la angiogénesis y la formación de lesiones endometriósicas.

Hay relación entre la presencia de endometriosis con enfermedades inflamatorias autoinmunes, asma, fibromialgia y alergias. También con otras enfermedades como el síndrome de vejiga dolorosa y el colon irritable.

Finalmente, en relación con los factores hereditarios se ha reportado un riesgo siete veces mayor de desarrollar endometriosis en familiares de primer grado de consanguinidad y es más fuerte la asociación mientras más severa sea la enfermedad.

Factores de riesgo

En este caso sucede algo similar a la estimación de la incidencia y prevalencia de la endometriosis, lo que se traduce en grandes discrepancias a la hora de definir los factores de riesgo. Aquellos con mayor evidencia clínica son los factores asociados con reproducción y menstruación como, por ejemplo, menarca precoz, mayor duración y volumen menstrual, nuliparidad. Por otro lado, la obesidad, consumo de alcohol y cafeína también se han asociado con el desarrollo de endometriosis. El tabaquismo ha tenido resultados contradictorios al ser evaluado como un factor de riesgo. El ejercicio regular se considera un factor protector.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la endometriosis abarcan un amplio espectro, desde una leve molestia pélvica hasta síntomas severos e incapacitantes que impactan fuertemente en la calidad de vida de las pacientes, además, hay falta de correlación entre la intensidad de los síntomas y la severidad o grado de la enfermedad.

El síntoma cardinal es la dismenorrea cíclica progresiva, aunque es frecuente que las pacientes consulten por dispareunia o infertilidad. De 1.000 mujeres con diagnóstico de endometriosis el 80% cursa con dolor, 25% infertilidad y 20% con endometriomas (lesiones ováricas por endometriosis).

Los sitios más comunes de localización de la enfermedad son los ovarios, fondos de saco, ligamentos anchos y útero-sacros, útero, colon sigmoides y apéndice. Ya se mencionó que en la literatura se han descrito hallazgos de focos de endometriosis en tejidos como mama, páncreas y SNC. Es frecuente asociar el tipo de síntoma de la paciente con el posible sitio de implantación de la endometriosis.

Formas de presentación

Hay tres formas básicas:

- Endometriosis peritoneal superficial
- Endometriosis ovárica
- Endometriosis infiltrativa profunda

La forma más frecuente de presentación es la peritoneal superficial. Durante la visualización laparoscópica se encuentran sobre el peritoneo y la serosa de los órganos implantes rojos o “en llamarada” que, en general, se consideran lesiones inflamatorias y de reciente implantación. Dichos focos producen una reacción inflamatoria local del peritoneo que intenta recubrirlos y, al hacerlo, los convierte en implantes subperitoneales. El componente endometrial

de dichos implantes sigue sangrando de forma cíclica, pero ahora ya por debajo del peritoneo, la sangre no puede fluir y, por lo tanto, se oxida y se convierten en lesiones negras. Algunas de ellas logran ser controladas por los mecanismos inmunológicos con zonas cicatriciales o fibrosas denominadas lesiones blancas.

El compromiso ovárico en forma de quiste es menos frecuente que el peritoneal y se conoce como endometrioma. El contenido de estas lesiones tiene un aspecto achocolatado y es usual la presencia de adherencias en el territorio de la fosa ovárica entre intestino, peritoneo, trompas y el ovario.

En cuanto a la endometriosis infiltrativa profunda es la menos frecuente pero la más grave de todas las formas de presentación. En esta variedad, los implantes infiltran e invaden los órganos sobre los que están localizados, lo que crea una intensa reacción inflamatoria y la formación de nódulos y fibrosis marcada que pueden obstruir los tractos urinario o intestinal. Comúnmente compromete el recto, la vejiga, los uréteres y los ligamentos uterinos, especialmente los útero-sacros.

Las diferentes formas de presentación pueden encontrarse por separado o en común en una misma paciente.

Clasificación

La clasificación de la endometriosis más conocida es la de la Sociedad americana de medicina reproductiva (ASRM) del año 1996 y que se realiza de acuerdo con localización de lesiones, diámetro, profundidad y densidad de las adherencias determinadas por laparoscopia. Se asigna un puntaje según estos parámetros y se clasifica en:

- Estadio I - Mínima
- Estadio II - Leve
- Estadio III - Moderada
- Estadio IV - Severa

En la **Figura 1** se encuentra la representación gráfica de esta clasificación.



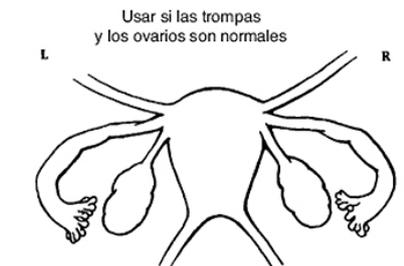
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASIFICACIÓN REVISADA DE LA ENDOMETRIOSIS

Nombre de la paciente _____ Fecha _____
 Fase I (mínima) 1-5 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Fase II (leve) 6-15 Tratamiento recomendado _____
 Fase III (moderada) 16-40
 Fase IV (intensa) >40 Pronóstico _____
 Total _____

PERTONEO	ENDOMETRIOSIS	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
		Superficial	1	2
	Profunda	2	4	6
OVARIOS	R Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERACIÓN DEL FONDO DE SACO POSTERIOR		Parcial 4	Completa 40	
OVARIO	ADHERENCIAS	Cierre <1/3	Cierre 1/3-2/3	Cierre >2/3
	R Delgada	1	2	4
	Densa	4	8	16
	L Delgada	1	2	4
	Densa	4	8	16
TROMPAS	R Delgada	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	L Delgada	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

* Si está totalmente rodeado el extremo franjeado de la trompa de Falopio, cambiar la asignación de puntos a 16.
 Denota el aspecto de los implantes superficiales como rojos [(R), rojo, rojo-rosa, llameante, ampollas vesiculares, vesículas claras], blancos [(W), opacificaciones, defectos peritoneales, pardos-amarillentos] o negros [(B), negros, depósitos de hemosiderina, azules].
 Denota el porcentaje del total que se describe de este modo: R __%; W __% y B __%. El total debe ser igual a 100%

Endometriosis adicional: _____
 Patología acompañante: _____



Fuente: Imagen tomada de la publicación original de la Sociedad americana de medicina reproductiva.

Actualmente, los grupos de investigación en endometriosis están diseñando una clasificación más sencilla, que involucre la presencia de las lesiones profundas y que se correlacione con aspectos como el pronóstico reproductivo.

Diagnóstico

Es frecuente que el diagnóstico de la endometriosis se retrase incluso años y que la paciente asista a varias consultas por diferentes especialidades y se someta a múltiples pruebas diagnósticas porque los síntomas pueden ser muy inespecíficos.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que presenten uno o más de los siguientes síntomas o signos:

- Dolor pélvico crónico
- Dolor relacionado con el periodo menstrual (dismenoreea) que afecta la realización de las actividades diarias y la calidad de vida
- Dolor profundo durante o después de tener relaciones sexuales
- Síntomas gastrointestinales relacionados con el periodo menstrual o cíclico, en particular, movimientos intestinales dolorosos
- Síntomas urinarios relacionados con el periodo menstrual o cíclico, en particular, disuria y hematuria
- Infertilidad asociado con uno o más de los anteriores

En el examen físico se pueden encontrar masas abdominales, palpación de múltiples nódulos dolorosos en el territorio de los ligamentos útero-sacros y el tabique recto vaginal, disminución de la movilidad uterina o lesiones endometriósicas vaginales visibles.

El diagnóstico definitivo se realiza con la evaluación histológica de una biopsia tomada, usualmente, por laparoscopia, pero con una evaluación detallada de la sintomatología de la paciente, el examen físico y estudios de imagen se puede

llegar a un diagnóstico presuntivo no quirúrgico con el que es posible iniciar un tratamiento apropiado.

Exploración no quirúrgica

Estudios de imagen

- **Ecografía:** es el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de endometriosis. Se debe realizar en todas las paciente con sospecha de endometriosis aunque el examen pélvico y abdominal sea normal o se sospeche la presencia de endometriomas, compromiso vesical, ureteral o intestinal. La ecografía pélvica transvaginal, realizada por personal experto, tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis ovárica y también alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis intestinal, vesical y de los ligamentos útero-sacros.
- **Resonancia magnética:** tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis ovárica y alta sensibilidad pero moderada especificidad para el diagnóstico de endometriosis profunda. No se recomienda realizar como el estudio primario en pacientes con sospecha de endometriosis. Se debe considerar su realización en pacientes en quienes se requiera evaluar la extensión de una endometriosis profunda que involucre intestino, vejiga o uréter.

Exploración quirúrgica

Está indicada en pacientes con dolor pélvico persistente que no responde al tratamiento médico, pacientes con síntomas muy graves que limitan su desempeño diario y que tienen sospecha de endometriosis aunque la ecografía sea normal. La identificación visual de las lesiones a través de laparoscopia y la confirmación histológica constituyen el estándar de oro para el diagnóstico.

La apariencia de los implantes de endometriosis es muy variable, cuando la enfermedad es superficial puede ser

fácilmente identificable y los hallazgos van desde lesiones clásicas en forma de parches que se han descrito como “quemadura de pólvora” de color azul o marrón que pueden estar asociadas con depósito de hemosiderina o lesiones no clásicas de color blanco o rojizo “similares a llamas” con distorsión anatómica mínima. Sin embargo, estos hallazgos pueden estar ausentes en casos de enfermedad grave en la que se van a encontrar adherencias peritoneales, nódulos o, en casos de endometriosis profunda, una pelvis bloqueada puede llegar a ser el único hallazgo con distorsión marcada de la anatomía.

La endometriosis superficial aislada, a menudo, es un hallazgo incidental encontrada en una laparoscopia operatoria realizada por otra razón en una paciente asintomática.

En pacientes con sospecha de endometriosis profunda se recomienda la realización de una ecografía transvaginal realizada por personal experto en el tema o resonancia magnética antes de llevar a una laparoscopia.

Estudios de laboratorio

No hay marcadores séricos clínicamente útiles para diagnosticar o controlar la actividad de la enfermedad. Se ha encontrado el Ca 125 elevado en casos de enfermedad grave, pero este carece de sensibilidad y, por tanto, no se recomienda realizar de rutina. Se han propuesto otros marcadores peritoneales y séricos como autoanticuerpos anti-endometriales, interleuquina 6, CA 19.9, niveles de urocortina plasmática, TNF- α de líquido peritoneal, que presentan variaciones cíclicas y no son los suficientemente específicos para diagnóstico de endometriosis y, por ende, en el momento no existe evidencia suficiente para recomendar su uso.

Tratamiento

El tratamiento dependerá de los síntomas de la paciente, sus preferencias y prioridades más que del estadio de la

endometriosis. La confirmación quirúrgica no es necesaria para iniciar el tratamiento médico ante la sospecha de endometriosis.

Opciones de tratamiento médico

Analgésicos

Considerar cursos cortos (tres meses) de acetaminofén o AINEs solos o combinados como tratamiento de primera línea para el dolor asociado con endometriosis. Si hay deseo de fertilidad algunos estudios recomiendan evitar los inhibidores de la COX-2 por cuanto pueden evitar o retrasar la ovulación.

Tratamiento hormonal

- **Anticonceptivos hormonales combinados:** pueden ser usados a largo plazo, usualmente, son bien tolerados, asequibles, fáciles de usar y ofrecen el beneficio de la anticoncepción. Se pueden usar anticonceptivos orales, parches o anillo vaginal. Dos revisiones sistemáticas demostraron que los regímenes de tratamiento con anticonceptivos orales continuos fueron superiores a los regímenes cíclicos. Bajas dosis de anticonceptivos orales disminuyen la severidad de la dismenorrea asociada con endometriosis y reducen la recurrencia del dolor después de la escisión de endometriomas por laparoscopia. El tratamiento con anticonceptivos orales, posterior al manejo quirúrgico, puede disminuir la recurrencia de los endometriomas.
- **Progestinas:** en pacientes en las que no es posible usar anticonceptivos combinados, una buena opción es el uso de progestinas como el Dienogest 2 mg/ día o el acetato de noretindrona 5mg/ día. No hay datos que soporten la superioridad de un tratamiento sobre otro. La selección del tratamiento dependerá de las preferencias de la paciente, la disponibilidad y el costo del mismo. Una alternativa al uso de las progestinas incluye el endoceptivo liberador de Levonorgestrel, con evidencia cada vez mayor de los efectos positivos en

pacientes con endometriosis. Se ha encontrado que el endoceptivo liberador de Levonorgestrel es tan efectivo como la medroxiprogesterona para el control de los síntomas de endometriosis, reduce de forma significativa el dolor asociado y es más efectivo que los análogos de GnRH para el manejo de la dismenorrea.

- **Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH):** Leuprolide, goserelina y triptorelina. Un meta-análisis de 41 estudios con cerca de 5.000 mujeres encontró que los análogos de GnRH son más efectivos que el placebo y tan efectivos como los anticonceptivos orales, el danazol y el levonorgestrel en el alivio del dolor en pacientes con endometriosis. La evidencia es limitada en cuanto a la dosis óptima y el tiempo de duración del tratamiento. Los regímenes de tratamiento más usados incluyen: acetato de leuprolide 3.75mg intramuscular cada mes, acetato de leuprolide 11.25 mg intramuscular cada tres meses y acetato de nafarelina intra-nasal 200 mcg dos veces al día, para evitar los efectos adversos derivados del hipogonadismo (calores, sequedad vaginal, disminución de la libido, cambios de humor, cefalea y disminución de la densidad mineral ósea). Se recomienda usar terapia add-back con acetato de noretindrona 5mg/ día o Tibolona 2,5mg/día.
- **Danazol:** puede ser usado para el manejo de los síntomas asociados con endometriosis pero su uso es limitado por sus efectos adversos androgénicos.
- **Inhibidores de la aromatasa:** se reservan para pacientes con enfermedad grave o dolor refractario a otros tratamientos. Los regímenes usados incluyen anastrozol 1 mg/ día o letrozol 2.5 mg/ día. Las desventajas de este tratamiento incluyen la pérdida de masa ósea con el tratamiento prolongado y el desarrollo de quistes foliculares de ovario, generalmente, se prescriben en conjunto con un análogo de GnRH o un anticonceptivo oral combinado para suprimir el desarrollo folicular.

Si el tratamiento hormonal resuelve los síntomas se continúa hasta que la paciente desee embarazo o hasta la menopausia.

Tratamiento quirúrgico

Se reserva para pacientes que no responden al manejo médico.

Debe ser realizado en centros con experiencia en el manejo de la enfermedad y en los casos de endometriosis infiltrativa profunda, en centros de referencia con equipos multidisciplinares.

Otras indicaciones quirúrgicas:

- Rotura de endometrioma o torsión de ovario secundaria
- Enfermedad infiltrativa grave en intestino, vejiga, uréteres o nervios pélvicos
- Diagnóstico incierto
- Infertilidad con dolor pélvico, masa pélvica o enfermedad tubárica asociada

La cirugía conservadora en pacientes que deseen preservar la fertilidad incluye:

- Ablación, lisis o resección de todos los focos de endometriosis
- Extracción de endometriomas
- Restauración de la anatomía pélvica mediante la liberación de las adherencias

La cirugía definitiva para inducir la menopausia en mujeres con síntomas severos y sin deseo reproductivo futuro incluye:

- Histerectomía y salpingooforectomía
- Resección de todos los nódulos y focos de endometriosis

La resección de implantes endometriales, endometriomas y adherencias se realiza, idealmente, por vía laparoscópica. Después de la cirugía se recomienda tratamiento hormonal para evitar la recurrencia de los síntomas y de las lesiones.



Pronóstico

Como se mencionó previamente la endometriosis puede ser una enfermedad crónica, recidivante y progresiva o estabilizarse y resolver sin tratamiento. El cáncer de ovario ocurre en menos del 1% de las pacientes con endometriosis. Con el tratamiento quirúrgico entre el 66 y 80% de las pacientes responden a los seis meses pero el dolor puede recurrir después de este periodo. Los estadios más avanzados de la enfermedad están asociados con mayores tasas de infertilidad. ■



Referencias bibliográficas

1. National Institute for Health and Care Excellence NICE, Endometriosis: diagnosis and management, guidelines, 2017.
 2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. Endometriosis, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinology*, 2014.
 3. Revised American Society for Reproductive Medicine, Classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 1996.
 4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz – Jorge C, European Society of human Reproduction and Embriology, Eshre guideline: Management of women with Endometriosis, *Human Reprod*, 2014, 29:400.
 5. Giudice LC, Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*, 2010 Jun 24
 6. Burney RO, Giudice LC, Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*, 2012 sep.
 7. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease, *Fertil Steril*, 2008.
 8. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004.
-