

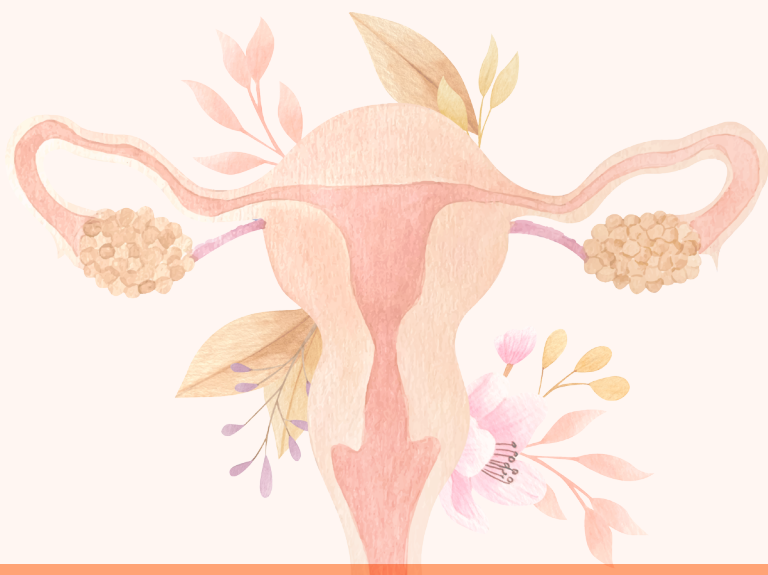


Capítulo 7

Tratamiento médico de la endometriosis

Juan Sebastián López Martínez

Residente de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia.



Introducción

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Actualmente se le reconoce como un síndrome clínico complejo, caracterizado por un proceso inflamatorio crónico dependiente de estrógenos, que afecta principalmente los órganos pélvicos, incluidos los ovarios, y está fuertemente relacionado con el dolor pélvico recurrente no cíclico y cíclico. (1) Es una enfermedad crónica, progresiva, estrógeno dependiente, resistente a progestágenos y potencialmente metastásica no maligna. (2) En los Estados Unidos (EE. UU.) se requieren 4.000 dólares por cada mujer afectada para costear la enfermedad, por lo que tiene un alto impacto económico y social. (3)

La verdadera prevalencia de la endometriosis es desconocida, porque el diagnóstico definitivo se hace con visualización quirúrgica y estudio patológico. Cuando se presenta con síntomas puede afectar del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva, que equivale a 190 millones de mujeres en el mundo, incrementa de 20 a 30% en pacientes con infertilidad y hasta 40 a 60% en pacientes con dolor pélvico e infertilidad. Por todo esto se ha catalogado como una enfermedad de interés en salud pública. A pesar de este panorama, en la mayoría de los casos se trata de una condición que es asintomática y que se autolimita en la menopausia. (3)

Con respecto al origen de la endometriosis, se han propuesto varias hipótesis, de las cuales, la más plausible es el transporte del endometrio por vía retrógrada hacia la cavidad abdominal, que posteriormente se convierte en implantes. El trasplante de endometrio se puede dar a través de vasos sanguíneos, linfáticos e iatrogénicos. La metaplasia celómica, y por último, la diferenciación de las células sanguíneas en tejido endometriósico. (1)

Se puede dividir en 3 fenotipos: endometriosis superficial o peritoneal, endometrioma del ovario (OMA), y endometriosis profunda infiltrativa. La superficial, se caracteriza por lesiones endometriales superficiales en el peritoneo y en la superficie del ovario. El OMA, se caracteriza por un quiste ovárico que está revestido con tejido endometrial, con contenido en su interior de color chocolate. La endometriosis infiltrativa profunda, se extiende al menos 5 mm en profundidad en los tejidos pélvicos, tales como los ligamentos uterosacros, el tabique recto vaginal, la vagina, el intestino, y por último áreas extra pélvicas como las cicatrices quirúrgicas, el tórax y

el sistema nervioso central. (4)

No hay suficiente evidencia que demuestre cual es la historia natural de la enfermedad, pero hay estudios que reportan progresión en 29%, estabilidad en otro 29%, y regresión en 42 % de los casos. (5)

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de la endometriosis toma en promedio de 7 a 8 años desde el inicio de los síntomas, debido posiblemente, a que son compartidos por otras enfermedades ginecológicas como la adenomiosis, la dismenorrea primaria, las anomalías müllerianas obstructivas, los quistes ováricos, entre otros. (6) Además, existe una creencia generalizada, aún entre los médicos, de que el dolor pélvico y la dismenorrea son síntomas normales.

Los síntomas pueden ser heterogéneos, cíclicos o no cíclicos. Se debe sospechar endometriosis en pacientes que presenten uno o más de los siguientes síntomas: dismenorrea, que suele ser progresiva y catalogada de moderada a grave en la escala análoga visual del dolor (VAS), dispareunia profunda, disuria, dolor con la defecación, sangrado rectal doloroso, hematuria, omalgia y catameniales, o infertilidad. (5) Al examen físico se puede encontrar nodularidad de los ligamentos uterosacros, masa anexial que podría corresponder a un endometrioma del ovario, movimiento limitado del útero, nodularidad en el fórnix posterior, puede incluso no haber ningún hallazgo, pero este hecho no descarta la enfermedad. (7)

Se ha visto alteración de las funciones cardiovascular, psicológica, metabólica e inmunológica. El análisis de Estudio de Salud de Enfermeras II (1998-2009), mostró que las mujeres con endometriosis confirmada quirúrgicamente tenían un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres sin endometriosis. (8) Las mujeres con endometriosis también tienen manifestaciones psicológicas como ansiedad y depresión y tienen un índice de masa corporal (IMC) más bajo que el promedio. (9) (10)

Diagnóstico

El reconocimiento de esta enfermedad sigue siendo un reto. El 65% de las mujeres reciben un diagnóstico erróneo inicialmente, debido a la banalización del dolor pélvico en las mujeres. Por otro lado, no hay biomarcadores disponibles

para detectar o descartar la endometriosis.

El diagnóstico clínico se realiza con la combinación de datos clínicos y los hallazgos de imagen, como la ecografía pélvica transvaginal, transrectal o la resonancia magnética nuclear (RMN). El diagnóstico anatómico se establece mediante la visión directa de los implantes endometriósicos en cirugía. La confirmación histopatológica de la endometriosis se establece con la identificación microscópica de epitelio y estroma endometriales ectópicos. (1)

Actualmente hay biomarcadores que pueden ser candidatos prometedores para el diagnóstico de la endometriosis, como los microARN (miARN), los cuales son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que se unen y modulan la traducción del ARN mensajero (ARNm), y modulan la expresión génica. Los miARN se expresan de manera diferente en mujeres con endometriosis que en mujeres que no la tienen. Los de mayor interés son miR-196a, miR-29c y miR-9, pues su sobreexpresión conduce a concentraciones reducidas del receptor tipo B de progesterona (PR-B) y sus genes diana, lo que indica un mecanismo para la resistencia a la progesterona. (11)

Tratamiento

La endometriosis es una enfermedad predominantemente pélvica, aunque en la última década se ha reconocido por sus efectos sistémicos. La presencia de un ambiente inflamatorio mediado por citoquinas y los cambios en la población de células inmunitarias crean un entorno inflamatorio generalizado que se extiende fuera de la pelvis. (10) Se ha catalogado como una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo, el cual no es curativo y está dirigido a tratar el dolor y la infertilidad. Existen tres opciones principales terapéuticas para el manejo de la endometriosis, que incluyen tratamiento médico, cirugía y técnicas de reproducción asistida (TRA), para pacientes con infertilidad. (12)

Una endometriosis sospechada sin hallazgos anormales al examen físico y en imágenes, puede ser tratada por medicina general, casos más complejos o asociados a infertilidad deben ser evaluados por un especialista. (13)

Puntos claves:

1. El manejo debe estar centrado en la paciente y no en las

lesiones endometriósicas, y el tratamiento médico puede iniciarse sin confirmación histológica.

2. El tratamiento médico debe ser la primera opción terapéutica para pacientes con dolor pélvico que no tienen un deseo inmediato de embarazo.

3. El manejo de la endometriosis debe individualizarse, de acuerdo con las intenciones y prioridades de la paciente, quien debe ser partícipe de las decisiones.

4. Uno de los objetivos del tratamiento médico es retrasar las intervenciones quirúrgicas, las cuales están indicadas en 5 casos: en los casos de infertilidad, cuando haya obstrucción intestinal, ureteral, falla en el manejo médico y endometriomas mayor a 4cm, por el riesgo oncológico. (12)

5. El tratamiento médico tiene unos objetivos que apuntan a un manejo integral y a largo plazo para aliviar el dolor, prevenir recurrencias, mejorar la calidad de vida, mejorar los resultados en las técnicas de reproducción asistida y retrasar el manejo quirúrgico. Todo esto se logra con un mecanismo fundamental para lograr estos objetivos: la supresión ovulatoria, que busca la amenorrea, la disminución de la proliferación endometrial y del estado inflamatorio mediado por estrógenos. (12)

La mayoría de las terapias hormonales suprimen la ovulación y la menstruación, razón por la cual tienen una eficacia clínica comparable en el manejo del dolor pélvico, por eso, el perfil de efectos secundarios, el costo y la preferencia del paciente son claves en la selección del tratamiento.

Tratamientos no hormonales.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros (antiinflamatorios, antiangiogénicos, inmunomoduladores, antioxidantes)

AINES: Tiene como objetivo suprimir el dolor y tratar la inflamación local. Se pueden utilizar solos o en combinación con regímenes hormonales para tratar la dismenorrea asociada a la endometriosis. Inhiben las enzimas COX 1-2 que reducen la producción de prostaglandinas, un mediador de la dismenorrea y el dolor pélvico. (11)(1) Según un metaanálisis de la base de datos de Cochrane se encontró que disminuyen el dolor pélvico comparado con el placebo. (14)

Los inhibidores no selectivos de la COX incluido el ibuprofeno o naproxeno, se recomiendan en dosis de 12 a 24 horas, vía oral, por 1 semana. Su uso a largo plazo se ha visto limitado por sus efectos adversos gastrointestinales y renales. (1)

Antidepresivos: En pacientes con dolor pélvico crónico y sensibilización central se han utilizado los antidepresivos, como la amitriptilina, en dosis de 10–25 mg una vez al día; duloxetina 30 mg una vez al día, aumentando después de 2 semanas, si es necesario. escitalopram, 20 mg una vez al día, puede aumentarse si es necesario hasta un máximo de 40 mg una vez al día. Sertralina, 50 mg una vez al día, aumentado en dosis de 50 mg a intervalos de 1 semana, si es necesario y por último anticonvulsivantes como la pregabalina o gabapentina. (15)

Debido a los hallazgos fisiopatológicos recientes (16), se ha propuesto otros métodos para el manejo no hormonal. Una revisión sistemática en 2022, clasificó este nuevo manejo en tres grupos: Agentes antiangiogénicos como las estatinas y los agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, pergolida, y cabergolina; los inmunomoduladores como los antagonistas de los receptores CCR1 (un receptor de quimiocinas con una

alta afinidad por la quimiocinas expresadas y secretadas por los linfocitos T), los inhibidores de la kinasa terminal NH2. Por último, componentes naturales como el fitoestrógeno, por una posible acción sinérgica con los anticonceptivos orales combinados (ACO). No existe evidencia significativa sustancial para recomendar estos nuevos medicamentos en la práctica diaria. (17)

Tratamientos hormonales.

En este grupo se encuentran los ACO, los progestágenos por diferentes vías y concentraciones, los análogos de la gonadotropina coriónica humana (GnRH), agonistas o antagonistas, el danazol, los inhibidores de la aromataasa, los moduladores selectivos del receptor de estrógenos y progestágenos, por sus siglas en inglés (SERM y SPRM).

En general, las recomendaciones internacionales en el tratamiento de primera línea son los ACO y los progestágenos. La selección de la dosis, la frecuencia, la vía depende de la tolerabilidad, el costo, la experiencia del médico y el cumplimiento esperado por parte del paciente (1). **Ver tabla 1.**

Régimen Hormonal	Supresión de la ovulación	Reducción de la menstruación retrógrada	Acción local (Endometrio eutópico y ectópico)
ACO	+++++	++++	+
Progestina oral	+++	+++	++
Progestágenos inyectables	+++	+++	++
DIU-LNG	++	+++	+++
Agonistas GnRH	+++++	+++++	
Antagonistas GnRH	+++	+++	
Inhibidores de aromataasa			+++++
Antiprogestágenos	+++++	+++++	++++
Danazol	+++++	+++++	+++

Tabla 1. Tratamiento hormonal de la endometriosis

ACO: Anticonceptivos combinados, GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina, DIU-LNG: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. Adaptado de *Serdan B. Endometriosis. In: Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th ed. 2019. p. 609–41*

ACO: Contienen una dosis variable de etinilestradiol o estradiol, y un progestágeno, como el levonorgestrel, dienogest, desogestrel, nomegestrol y drospirona. Existen en presentación oral, vaginal o transdérmico. Se puede utilizar en régimen continuo o cíclico, es el tratamiento de primera línea para el dolor asociado a la endometriosis cuando no se desea un embarazo. Hay 3 revisiones sistemáticas que comparan el uso de ACO con placebo y las tres concuerdan en que hay mejoría de los síntomas. En el plano práctico, se prefieren ciclos extendidos para lograr periodos de amenorrea de diferente duración (18–20).

Progestágenos: Son la siguiente línea de tratamiento del dolor en pacientes que no pueden tomar ACO por contraindicaciones o efectos adversos. Existen orales, parenterales, intrauterinos o subdérmicos. Se ha demostrado que, tanto la medroxiprogesterona oral, como la intramuscular (IM) tratan eficazmente el dolor asociado con la endometriosis, de manera similar a los análogos de la GnRH. Se puede utilizar el dienogest en dosis de 2mg vía oral cada día, el desogestrel en dosis de 75mg vía oral cada día, el acetato de medroxiprogesterona, que se encuentra en dosis de 10 mg por vía oral por día o intramuscular de depósito, 150 mg intramuscular cada 3 meses. El etonogestrel 68mg y el levonorgestrel 75mg, son implantes subdérmicos que tienen una duración de 3 y 5 años respectivamente. Pueden tener efectos secundarios como sangrado intermenstrual, sensibilidad mamaria, cambios de humor y aumento de peso(1)(11)(21)

- Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG): El único dispositivo intrauterino, que ha demostrado la mejoría de los síntomas en pacientes con endometriosis es el DIU de 52mg. Otro tipo de dispositivo con diferentes dosis no tienen evidencia para ser recomendados. Se propone que la inhibición de la ovulación en el 25% de los ciclos y la suspensión de la menstruación puede ser el mecanismo de mayor impacto.(22)

Agonistas de la GnRH: A largo plazo bloquean los receptores de GnRH en la hipófisis, dando lugar a una supresión profunda de la ovulación. El más utilizado es el acetato de leuprolide de depósito (Ampolla de 11.25mg cada 84 días/IM). También se dispone del acetato de goserelina para implante subcutáneo 10.8mg trimestralmente. Por último, el pamoato de triptorelina (Ampolla 3.75mg cada 28 días/IM). No se utilizan como primera línea de tratamiento debido a los costos, los efectos

secundarios y adversos. Inicialmente se utilizaron para enfermedad grave, pero se ha visto que son tan efectivos como cualquier otro tratamiento hormonal supresor. Se recomienda en ciclos de 3 a 6 meses, pero puede extenderse por 1 año, adicionando estrógeno y progestágeno (Terapia Addback), para disminuir la pérdida de la masa ósea. (1)

Antagonistas de GnRH: El elagolix se utiliza en dosis de 150-200mg por vía oral una vez al día durante un máximo de 24 meses. El regulolix 40mg/estradiol 1mg/acetato de noretindrona 0.5mg, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), 1 tableta cada 24 horas, hasta por 24 meses. Está contraindicado en pacientes con antecedente de eventos tromboembólicos o con riesgo elevado de hacerlo, mayores de 35 años, fumadoras o con hipertensión arterial. (23)

Danazol: Se administra por vía oral de 400-800 mg/día. Es una opción, pero ya no se recomienda debido a sus graves efectos androgénicos. (7)

Inhibidores de la aromatasa: Se considera una terapia no convencional. El uso se basa en una mayor expresión de aromatasa en los implantes endometriósicos en comparación con el endometrio normal. Han tratado con éxito el dolor pélvico y han reducido significativamente el tamaño de la lesión. Es el tratamiento de elección para la endometriosis posmenopáusica y en pacientes que no responden a las otras terapias médicas o quirúrgicas. Están disponibles: el anastrozol, en dosis de 1mg/día, y el letrozol, en dosis de 2,5 mg/día. Es necesario adicionar ACO, progestágenos, agonistas o antagonistas de la GnRH porque se requiere la inhibición de la inducción de la ovulación relacionada con estos medicamentos. (12)

No se recomienda el tratamiento hormonal neoadyuvante para mejorar los resultados posquirúrgicos en pacientes con dolor pélvico, en cambio, se recomienda el tratamiento complementario hormonal después de cirugía conservadora de endometriosis a largo plazo en las que no estén en búsqueda de embarazo.(7)

Conclusión.

La endometriosis es un trastorno sistémico, heterogéneo, que debe considerarse como una enfermedad inflamatoria crónica. No tiene cura por fuera de la cirugía ablativa radical, lo que justifica la necesidad de un plan de manejo

interdisciplinario a largo plazo, que incluye la evaluación por psicología, ginecología, medicina del dolor, rehabilitador físico, entre otros. El dolor pélvico es el síntoma más distintivo y problemático. En la actualidad puede tratarse sin confirmación quirúrgica, solo con la sospecha clínica y la ayuda de imágenes. Se considera prudente evitar cirugías conservadoras innecesarias, que no cambian el pronóstico a largo plazo. La primera línea de tratamiento son los ACO y los progestágenos. La mayoría de los tratamientos hormonales suprimen la ovulación y la menstruación retrógrada, tienen una eficacia clínica comparable en el tratamiento del dolor pélvico crónico, el perfil de efectos secundarios y el costo, por eso, la selección del tratamiento se hace basado en los síntomas y las prioridades de la paciente. Existen nuevos tratamientos basados en recientes conocimientos fisiopatológicos como antiinflamatorios, antiangiogénicos, inmunomoduladores, y antioxidantes que necesitan más investigación para ser recomendados por sociedades internacionales para el tratamiento.

Bibliografía

1. Serdan B. Endometriosis. In: Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, And Clinical Management. 8th ed. 2019. p. 609–41.
2. Lu J, Ling X, Liu L, Jiang A, Ren C, Lu C, et al. Emerging hallmarks of endometriosis metabolism: A promising target for the treatment of endometriosis. Vol. 1870, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. Elsevier B.V.; 2023.
3. Bulun SE. Endometriosis. Vol. 360, N Engl J Med. 2009.
4. Nisenblatt V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020; 382(13):1244–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810764>
6. Falcone T, Flyckt-Rebecca R. Clinical management of endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2018;131(3):557–71.
7. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open [Internet]. 2022; 2022(2). Available from: <https://academic.oup.com/hropen/article/doi/10.1093/hropen/hoac009/6537540>
8. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. Human Reproduction [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 27];28(7):1783–92. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1783/613746>
9. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jan 23];9(3):257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940126/>
10. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2023 Jan 23];121(1):94–8. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211504006086/fulltext>
11. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. www.thelancet.com [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 19]; 397:839. Available from: www.thelancet.com
12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15(11):666–82.
13. New Zealand. Ministry of Health. Diagnosis and management of endometriosis in New Zealand.
14. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Sangkomkarn U, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2003 Oct 20 [cited 2023 Jan 24];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001751/full>
15. Reavey J, Vincent K. Chronic pelvic pain. Obstet Gynaecol Reprod Med [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023

Jan 28];32(1):8–13. Available from: <http://www.obstetrics-gynaecology-journal.com/article/S175172142100213X/fulltext>

16. Angioni S. New insights on endometriosis. *Minerva Obstetrics and Gynecology*. 2017; 69(5).

17. Mikuš M, Vitale SG, Ćorić M, Zajec V, Ciebiera M, Carugno J, et al. State of the art, new treatment strategies, and emerging drugs for non-hormonal treatment of endometriosis: a systematic review of randomized control trials. *Gynecological Endocrinology*. Taylor and Francis Ltd.; 2022.

18. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.

19. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2018; 110(1):137-152.e1.

20. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2019;24(1):61–70.

21. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Mar 14

22. Estrógenos, progestágenos y el aparato reproductor femenino | Goodman & Gilman's: La base farmacológica de la terapéutica, 14e | AccesoMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.udea.lookproxy.com/content.aspx?bookid=3191§ionid=269170644#1193236449>

23. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. Vol. 78, *Drugs*. Springer International Publishing; 2018. p. 995–1012.