

Endometriosis. Base fisiopatogénica para el tratamiento

RESUMEN

La endometriosis ocupa el tercer lugar en la morbilidad ginecológica y sus complicaciones están asociadas al sitio de implantación del endometrio ectópico. El interés en este padecimiento radica en la discapacidad funcional y esterilidad asociadas que el sitio de implantación puede causar. Se ha establecido que el crecimiento endometrial es dependiente de estrógeno y que la progesterona inhibe la proliferación celular mediada por estrógenos, por lo tanto, en la endometriosis no hay respuesta adecuada a las señales hormonales que controlan la actividad proliferativa. Se ha descrito que el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis tiene elevadas concentraciones de citocinas, factores de crecimiento y macrófagos activados, lo cual tiene efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, los trastornos anatómicos no son la única causa de la infertilidad: la endometriosis causa baja reserva ovárica y de la calidad del óvulo. La tendencia actual cuando hay infertilidad es tratar la endometriosis aunque ésta sea mínima, debido a que los cambios ocasionados por este tejido ectópico se presentan a nivel inmunológico y en los órganos genitales, lo que trastorna el proceso de la concepción. Infortunadamente la endometriosis puede recurrir después de la cirugía, por lo que se debe considerar todas las posibilidades terapéuticas.

SUMMARY

Endometriosis is the third cause of gynecological morbidity and the complications are associated to ectopically endometrial tissue implantation. The interest on this disease is the functional disability and its association with sterility. It has been established that endometrial growth is estrogen-dependent and that progesterone inhibits the cellular proliferation mediated by estrogens, therefore in endometriosis there is not an adequate response to hormonal signals that control the proliferative activity. It has been described that peritoneal fluid in women with endometriosis has high cytokines concentrations, growth factors and activated macrophages, which had shown adverse effects on fertility. Therefore, these are not the only causes of infertility since it has been described that endometriosis seems to have poor ovarian reserve and ovular quality. When there is infertility, the tendency is to treat the endometriosis due to the changes caused by ectopically tissue presented at immunological level and in the structure of genital organs, which disturbs the conception process. It has been observed that endometriosis has recurrences after a surgical procedure. For this reason we should be consider all therapeutic possibilities.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Marcelino Hernández-Valencia.
Tel y fax: (55) 5627 6913.
Correo electrónico:
mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Para esta investigación se recibió apoyo del Sistema Nacional de Investigadores

Recibido: 29 de mayo de 2006

Aceptado: 4 de agosto de 2008

Introducción

La endometriosis se caracteriza por tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, por lo que también se le conoce como endometrio ectópico. Se ha estimado una prevalencia de 10 % en la población general, pero en mujeres con antecedentes de dolor pélvico se ha establecido entre 28 y 82 %, además, en las mujeres que se estudian por problemas de infertilidad se ha encontrado una prevalencia de 21 %. A esta entidad se

le ha ubicado en el tercer lugar de los problemas ginecológicos, ya que su morbilidad está asociada al sitio de implantación del endometrio ectópico, por lo tanto, el interés en este padecimiento radica en la discapacidad funcional y la esterilidad asociadas que el sitio de implantación puede ocasionar. Anteriormente se le consideraba un trastorno exclusivo de la etapa reproductiva, pero se ha observado que también se presenta en mujeres perimenopáusicas con este antecedente, en quienes reincide con el uso de terapia hormonal.¹⁻³

Palabras clave

endometriosis
infertilidad
aromatasa

Key words

endometriosis
infertility
aromatase

Fisiopatogenia

Se han descrito numerosas teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis, dentro de las cuales las más difundidas son la del reflujo retrógrado, la metaplasia celómica y la de los restos embrionarios. Los factores de riesgo para aumento de áreas afectadas por endometriosis son los ciclos menstruales cortos, aumento del sangrado y menarca temprana, ya que al parecer bajo estas circunstancias las mujeres están expuestas a mayor cantidad de material endometrial. Existen factores potenciales como el sobrepeso y el tabaquismo.^{3,4}

En el aspecto endocrinológico se ha establecido que el crecimiento endometrial es dependiente de estrógeno y que la progesterona inhibe la proliferación celular mediada por estrógenos, por lo tanto, en la endometriosis no hay una respuesta adecuada a las señales hormonales que controlan la actividad proliferativa, así, la interacción de estimulación-inhibición de la angiogénesis esteroide-dependiente podría estar deteriorada y puede ser explicada en parte por las diferencias del contenido de receptores y del propio metabolismo esteroideo del endometrio ectópico y eutópico.^{5,6}

Los estudios clínicos y experimentales han demostrado el efecto adverso de la endometriosis sobre el logro del embarazo. Esto es evidente en los estudios de reproducción asistida, donde se ha observado bajo porcentaje de embarazo en las mujeres con endometriosis, comparado con aquellas sin endometriosis: casi la mitad en el logro de implantación. Lo anterior se ha asociado a que la endometriosis condiciona pobre reserva ovárica, disminución en los oocitos y en la calidad del embrión, con la subsecuente deficiencia en la capacidad de implantación. Además, se ha descrito que el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis tiene elevadas concentraciones de citocinas, factores de crecimiento y macrófagos activados, lo cual tiene efecto tóxico para la función espermática, reducción en la capacidad de implantación, así como efectos adversos sobre la sobrevivencia del embrión. También se le ha atribuido complicaciones como pérdida del embarazo y parto pretérmino a consecuencia de restricción en el crecimiento uterino durante la gestación. Esta respuesta adversa del embarazo ante la endometriosis no es clara, ya que podría tratarse del efecto sobre los cambios endometriales necesarios para soportar el embarazo o por disfunción inmunológica que impide éste.⁷⁻⁹

En el líquido peritoneal se ha investigado a los macrófagos, los cuales son elementos importantes en el inicio de la inmunidad celular por su capacidad de sintetizar y secretar un número importante de productos como las interleucinas 1 y 8 (IL); también se ha investigado la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), osteopontina e interferón gamma (INF γ), procedentes de las lesiones endometriósicas,^{7,8} ya que estas sustancias actúan sobre los factores quimiotácticos necesarios para la función de los macrófagos como la proteína-1 quimiotáctica de monocitos y Rantes (*Regulated on activation and normal T-cell expressed and presumably secreted*), potente quimiotáctico para monocitos y linfocitos T, presente en pacientes con endometriosis, cuya baja concentración está relacionado con la severidad de la enfermedad.¹⁰

En relación a la supervivencia de los implantes endometriósicos, se ha sugerido que existen defectos de la vigilancia inmunológica por parte de los macrófagos, evidenciados por la presencia de la proteína endo-I, estructuralmente parecida a la haptoglobina y que unida a los macrófagos peritoneales aumenta la IL6 y reduce la capacidad fagocítica por bloqueo de su adherencia; a su vez, IL6 sobre regula la producción endometriósica de la endo-I. Esto impide la realización de la limpieza de materiales extraños, restos celulares y células apoptóticas y permite la persistencia y progresión del tejido endometrial ectópico.^{11,12} Además, el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis contiene significativamente

más actividad angiogénica que el líquido pélvico de controles normales y las concentraciones en líquido peritoneal del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, los niveles de RNAm del VEGF en el tejido ectópico no están incrementados comparados con los de endometrio eutópico. Las citocinas posiblemente capaces de inducir un fenotipo angiogénico en la endometriosis incluyen IL1B, IL6, IL8, factor de crecimiento epidérmico (EGF), TNF α , factor 2 de crecimiento fibroblástico (basic-FGF), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF) y VEGF.^{13,14}

Cuadro clínico

Se hace aparente en los años de la etapa reproductiva debido a que las hormonas producidas por el ovario estimulan al endometrio. Los síntomas son intensos en el periodo premenstrual y moderados al término de la menstruación, por lo tanto, el dolor pélvico es el síntoma más frecuente, pero además puede aparecer dolor de espalda, dispareunia, dolor a la defecación, dolor al cambio de posición y disuria. La mayoría de las mujeres en quienes se ha diagnosticado endometriosis ha tenido previamente *síndrome de vejiga irritable*. La asociación de endometriosis con infertilidad es debido a las adherencias en la cavidad peritoneal, lo cual distorsiona la anatomía pélvica y trastorna la liberación del óvulo; sin embargo, los trastornos anatómicos no son el único motivo de la infertilidad, ya que se ha descrito que la endometriosis causa baja reserva ovárica y de la calidad del óvulo. Además, en los estudios de fertilización se ha encontrado baja calidad del embrión, lo que disminuye la capacidad de implantación y diferenciación celular.^{15,16}

Existen pocos estudios clínicos y maniobras exploratorias que ayuden a diagnosticar de forma certera la endometriosis. Hay signos que pueden estar ausentes, pero deben estar incluidos nódulos en la parte posterior de la vagina, dolor al movimiento uterino, útero en retroversión y fijo, y dolor de masa anexial por endometriomas. Se ha determinado la utilidad de los signos clínicos y de los síntomas en el diagnóstico de la endometriosis en mujeres que presentan infertilidad.¹⁷⁻²⁰

El diagnóstico de la endometriosis se basa en la visualización del endometrio ectópico por laparoscopia o laparotomía, acompañado de confirmación histológica de macrófagos con hemosiderina, epitelio endometrial y glándulas o estroma endometrial. La búsqueda visual de endometrio no es

suficiente, ya que es relativamente baja la correlación entre el diagnóstico visual y la confirmación histológica, debido a que muchas veces se ha encontrado lesión endometrial microscópica en muestras de tejido peritoneal con apariencia normal.^{21,22}

El antígeno carcinoembrionario-125 en suero (CA125) y la imagen por resonancia magnética han demostrado escaso valor diagnóstico, pero son los métodos más cercanos con que se puede realizar el diagnóstico no invasivo, ya que la resonancia magnética tiene más capacidad diagnóstica para el quiste endometriósico. Existe interés en otros marcadores séricos como el antígeno carcinoembrionario-19-9 en suero (CA 19-9), IL6, TNF α en el líquido peritoneal, aunque desafortunadamente esta última prueba requiere un procedimiento invasivo para obtener el líquido peritoneal, y ninguno se considera ideal para la práctica clínica. El ultrasonido intravaginal ha sido el de mayor uso en el diagnóstico de lesiones retroperitoneales y uterosacras, pero no tiene la exactitud para identificar lesiones peritoneales o endometriomas pequeños.²³⁻²⁶

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico consiste en la ablación del tejido endometrial ectópico a través de laparoscopia; el procedimiento requiere experiencia para identificar muchas de las lesiones con apariencia endometrial, ya que es relativamente baja la correlación entre los cambios basados en la inspección visual y la confirmación histológica. La ablación del tejido endometrial por laparoscopia aumenta la fertilidad en mujeres con endometriosis, aunque se ha reportado que la exéresis de los quistes endometriósicos otorga un mejor resultado en la disminución del dolor comparado con la electrofulguración y drenaje del tejido endometrial ectópico. Por otro lado, la histerectomía acompañada de salpingo-ooforectomía bilateral se considera el tratamiento definitivo para la endometriosis severa, aunque en estudios retrospectivos se ha observado que 10 % de las mujeres con histerectomía y salpingectomía bilateral tuvieron recurrencia de los síntomas, mientras que las mujeres que solo tenían histerectomía presentaron recurrencia de los síntomas en 62 % de los casos.^{27,28}

La vertiente actual cuando hay infertilidad es tratar la endometriosis aunque ésta sea mínima, debido a que los cambios presentes por este tejido ectópico son a nivel inmunológico y en los órganos genitales, lo que trastorna todo el proceso de la concepción, por lo tanto, no solo debe preocupar este

padecimiento cuando exista deformidad anatómica de los órganos pélvicos, como sucedía en el pasado, cuando solo se trataban los casos graves.

El tratamiento médico para el dolor incluye analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos), anticonceptivos orales, danazol, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH = leuprolide, goserelina, triptorelina, nafarelina). Se ha demostrado que el uso de GnRH para el tratamiento del dolor causado por endometriosis no mejora el efecto que los anticonceptivos o los progestágenos, además, tiene el inconveniente de causar hipostrogenismo como efecto secundario, que cesa con la suspensión del tratamiento. Recientemente se han utilizado los inhibidores de aromatasa con respuesta prometedora para tratar la endometriosis, con lo cual se ha visto efecto sobre el dolor pélvico y la producción de endometrio ectópico, ya que bloquea la producción en secuencia de ciclooxigenasa-2 (COX2), producción de prostaglandinas y producción local de estradiol por el endometrio ectópico, el cual es estrógeno-dependiente (cuadro I).²⁹⁻³²

Pronóstico

La historia natural de la endometriosis describe que la enfermedad puede estabilizarse o tener regresión por sí sola, ya que en 25 % de las pacientes puede haber resolución de la enfermedad. Con base en la experiencia en la atención de este padecimiento, se ha observado que la endometriosis puede recurrir después del tratamiento quirúrgico independientemente que las pacientes jóvenes sean tratadas con reemplazo estrogénico. Además, las mujeres posmenopáusicas con antecedentes de endometriosis pueden presentar nuevamente este padecimiento durante el uso de la terapia hormonal, por lo tanto, en ambos casos se debe tener cuidado en la administración de estrógenos cuando estén indicados.^{33,34}

Cuadro I
Fármacos empleados en el tratamiento de la endometriosis

Agentes	Presentación	Dosis	Vía
Andrógenos	Danazol	400-800 mg	Oral
	Agonistas GnRH	Leuprolide	1 mg
Progestágenos	Leuprolide depot	3.75 mg	Intramuscular
	Buserelin	300-400 mcg	Intranasal
	Goserelin	3.6 g	Subcutáneo
	Nafarelina	400-800 mcg	Intranasal
	Gestrinona	2.5-5.0 mg	Oral
Anticonceptivos	Medroxiprogesterona	20-30 mg	Oral
	Etinilestradiol + levonorgestrel	30-35 mcg + 0.1 mg	Oral
Endoceptivo	Levonorgestrel	52 mg	Intrauterino
Inhibidores de aromatasa	Anastrozole	1 mg	Oral
	Anastrozole	0.25 mg	Vaginal
	Letrozole	2.5 mg	Oral
	Exemestane	En prueba	Oral

Referencias

1. Zárata A, Villalobos M, Hernández-Valencia M. El enigma de la endometriosis. *Rev Fac Med UNAM* 1995;38:31-34.
2. Hernández-Valencia M, Zárata A, Hernández QT, Landero MOME, Escamilla GG. Endometriosis en cicatriz tardía de episiorrafia posparto eutócico. Aspectos integrales y reporte de un caso. *Rev Med IMSS* 2005;43(2):237-242.
3. Giudice L, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364 (9447):1789-1799.
4. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 2002; 78(4):773-776.
5. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Osteen K, et al. Expression profiling of endometrium from woman with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144(7):2870-2881.
6. Snisky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17(6):573-576.
7. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000;73(6):1089-1096.
8. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health* 1994;84(9):1429-1432.
9. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77(6):1148-1155.
10. Hernández QT, Hernández-Valencia M, Zárata A, Pérez FE. Endometriosis: ¿Es un problema de las señales inmunológicas? *Ginecol Obstet Mex* 2005; 7(9):492-499.
11. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis: Clinicopathological implications. *Minerva Gynecol* 2003;55(4):333-345.
12. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(5):365-369.
13. Clayton RD, Duffy SR, Wilkinson N, Garry R, Jackson AM. Anti-proliferative affect of mycobacteria, IFN-gamma and TNF-alpha on primary cultures derived from endometrial stroma: possible relevance to endometriosis? *Am J Reprod Immunol* 2004;51(1):63-70.
14. MaLaren J, Prentice A, Chamock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11(1):220-223.
15. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10(4):199-202.
16. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993; 4(2):135-142.
17. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pain in UK primary care. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(11):1156-1161.
18. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Treatment of recurrent chocolate cysts by transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy. *J Assist Reprod Genet* 1993;10(8):531-533.
19. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81(5):1198-1200.
20. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68(4):585-595.
21. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70(6):1176-1180.
22. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nicola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1991; 77(3):421-424.
23. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70(6):1101-1108.
24. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):733-739.
25. D'Hooghe TM, Mihalji AM, Simsa P, Kyama CK, Peeraer K, De Loecker P, Meeuwis L, Segal L, Meuleman C. Why we need a noninvasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis with a high sensitivity. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62(3):136-138.
26. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(6):519-522.
27. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:229-239.
28. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64 (5):898-902.
29. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18(2):319-328.
30. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60(1):75-79.
31. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-179.
32. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next wave in treatment of endometriosis? *Fertil Steril* 200;85(5):1307-1318.
33. Vercellini P, Frontino G, De Giorgio O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management alter conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80(2):305-309.
34. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):233-244.