

Tratamiento médico de la endometriosis

Edgardo D. Rolla

**Médico Ginecólogo
Especialista en Medicina Reproductiva
Cirujano Laparoscopista Certificado**

Vice Presidente, Sociedad Argentina de Endometriosis



**Debemos distinguir
estos motivos
diferentes**

*o
consulta por dolor
e infertilidad*



Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

[Paolo Vercellini](#), [PierGiorgio Crosignani](#), [Edgardo Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Maria Pina Frattaruolo](#), [Luigi Fedele](#)
[Human Reproduction](#), Volume 26, Issue 1, Pp. 3-13

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica estrógenodependiente ([Giudice, 2010](#))

.... que puede ser efectivamente curada mediante un tratamiento quirúrgico definitivo ([Shakiba et al., 2008](#)),

Esta ultima opción no es válida cuando la consulta incluye la infertilidad



Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

[Paolo Vercellini](#), [PierGiorgio Crosignani](#), [Edgardo Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Maria Pina Frattaruolo](#), [Luigi Fedele](#)
[Human Reproduction](#), Volume 26, Issue 1, Pp. 3-13

Debido a que la cirugía conservadora se asocia por lo general solo al alivio parcial o la recurrencia de la sintomatología, puede ser necesario administrar tratamientos médicos prolongados ([Vercellini et al., 2009a,b](#)),

La endometriosis debe considerarse una enfermedad crónica que requiere un **planteo terapéutico de por vida (reproductiva)** con el objetivo de maximizar el uso de medicamentos, **evitando las cirugías repetidas**

[Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine \(2008\)](#)



Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

[Paolo Vercellini](#), [PierGiorgio Crosignani](#), [Edgardo Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Maria Pina Frattaruolo](#), [Luigi Fedele](#)
[Human Reproduction](#), Volume 26, Issue 1, Pp. 3-13

Varios ensayos clínicos encargados por la industria farmacéutica aparecen como “**Completados**” en el sitio “*ClinicalTrials.gov*”.

Sin embargo no se ha presentado aún ninguna información al respecto por parte de los investigadores, seguramente debido a cuestiones vinculadas con la eficacia o la seguridad de las drogas experimentadas.

([Guo et al., 2009](#))



Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

[Paolo Vercellini](#), [PierGiorgio Crosignani](#), [Edgardo Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Maria Pina Frattaruolo](#), [Luigi Fedele](#)
[Human Reproduction](#), Volume26, Issue1, Pp. 3-13

Table I Experimental drugs and proposed future therapeutic schemes for endometriosis (literature data 1987-2010).

Anti-angiogenetic agents	Cabergoline	Endostatin	Sirolimus	Thalidomide	Vascular endothelial growth factor inhibitors
Antioxidants	<i>N</i> -acetylcysteine	Vitamin E succinate			
Aromatase inhibitors	Anastrozole	Fadrozole	Formestane	Exemestane	Letrozole
	Anastrozole plus GnRH analogue	Anastrozole plus progesterone, calcitriol and rofecoxib			Anastrozole plus oral contraceptive
					Letrozole plus norethindrone acetate, calcium citrate and vitamin D
COX-2 inhibitor	Celecoxib	Indomethacin	Nimesulide	Rofecoxib	Valdecoxib
GnRH antagonists	Abarelix	Cetrorelix			
Histone deacetylase inhibitors	Trichostatin A	Valproic acid	Valproic acid plus retinoic acid		
Immunomodulators	Acetylcholine nicotine receptor analogue—Levamisole	Cytokines interleukin -12			
	Guanosine analogue—Loxoribine	Interferon- α_{2b}	Rapamycin	Xantine analogue—Pentoxifylline	
Mitogen-activated protein kinase inhibitors	FR167653	p38 inhibitor			
Matrix metalloproteinases inhibitors	ONO-4817				
Nuclear factor kappa B inhibitors	Caffeic acid phenethyl ester	Capsaicin	SN-50		
Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (Thiazolidinediones)	Rosiglitazone	Troglitazone			
Progesterone antagonists	Mifepristone (RU 486)	Onapristone	Selective PR modulators	Asoprisnil	J-956 (asoprisnil ecamate)
	J-1042 (megestrolone)				
Selective estrogen receptor β agonists	ERB-041				
Selective estrogen receptor modulators	Fulvestrant	Raloxifene	Tamoxifen	Statins	Atorvastatin
	Lovastatin				
TNF blockers	Chimeric anti-TNF- α monoclonal immunoglobulin—Infliximab	TNF- α receptor-immunoglobulin fusion protein—Etanercept			

Data from Fedele and Berlanda (2004), Olive et al. (2004), Attar and Bulun (2006), Chlouver et al. (2006), Fedele et al. (2008), Guo (2008), Panay (2008), Vercellini et al. (2009c) and Ferrero et al. (2010a).



Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

[Paolo Vercellini](#), [PierGiorgio Crosignani](#), [Edgardo Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Maria Pina Frattaruolo](#), [Luigi Fedele](#)
[Human Reproduction](#), Volume26, Issue1, Pp. 3-13

Todos estos autores presentaron revisiones de la literatura en la que se esparanzaban con la inminente entrada a una nueva era en la terapéutica médica para la endometriosis



D'Hooghe, 2003; Nothnick and D'Hooghe, 2003; Fedele and Berlanda, 2004; Olive, 2004; Attar and Bulun, 2006; Chlouver, 2006; Crosignani , 2006a; Mihalyi , 2006; Hompes and Mijatovic, 2007; Fedele , 2008; Guo, 2008; Panay, 2008; Ferrero , 2010

Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis

Paolo Vercellini, PierGiorgio Crosignani, Edgardo Semigliana, Paolo Sartor, Maria Picardi, Luigi

Human Reproduction, Volume26, Issue1, Pg. 3-13

*....sin embargo nada de eso ocurrió,
solo se ha modificado la presentación de
drogas ya conocidas, o se proponen
nuevas formas de administracion a
recursos terapéuticos ya antiguos*

Chiou
Hompes
Panay, 2008; Ferrero , 2008;

Guo, 2008;
Guo, 2008;



1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

Debemos considerar que la **infertilidad** es un **síntoma** muy frecuente de la endometriosis

T. D'Hooge encontró un **47%** de endometriosis en pacientes **subfértiles** a las que se les practicó una laparoscopía como parte del estudio de rutina por infertilidad

X Congreso Mundial de Endometriosis, Melbourne, Australia, Marzo de 2008



1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

La endometriosis puede afectar la fertilidad de distintas maneras:

- * generando un medio **histoquimicamente hostil** para la **foliculogénesis** y la **implantación embrionaria**
- * alterando la **anatomía funcional pélviana** - bloqueo tubo/ovárico, daño tubario, etc.
- * disminuyendo la **reserva ovárica** por la acción de los **endometriomas** y/o la **cirugía necesaria para su tratamiento**

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis:

Laparoscopía diagnóstica y terapeútica



Mínima y leve



Conducta expectante 3/6 meses
según la edad de la pacientes y factores asociados

Moderada y severa



Cond. Expect. 3/6 meses
según resultados de la cirugía, edad de la paciente y factores asociados



Baja complejidad



FIV



Análogos GnRH
3/4 meses



Baja complejidad solo con
restitutio ad integrum



FIV

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

El tratamiento **médico** de la infertilidad asociada a la endometriosis es **controversial**, excepción hecha de los

Procedimientos de estimulación ovárica controlada

Solos o asociados a tratamientos de fertilización asistida de baja complejidad - inseminación intrauterina

O los procedimientos de fertilización in vitro convencional / ICSI

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis



Suppression of ovarian function to improve fertility in minimal–mild endometriosis is not effective and should not be offered for this indication alone (Hughes *et al.*, 2004). There is no evidence of its effectiveness in more severe disease.

Evidence level 1a

La supresión ovárica en los casos mínimos y leves no es efectiva y no debe ser considerada para el tratamiento de la infertilidad asociada. No hay evidencia de su efectividad en los casos más severos.

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis



No RCT or meta-analyses are available to answer the question whether surgical excision of moderate-severe endometriosis enhances pregnancy rates. Based upon three studies (Adamson et al., 1993; Guzick et al., 1997; Ongena et al., 2002) there seems to be a negative correlation between the stage of endometriosis and the spontaneous cumulative pregnancy rate after surgical removal of endometriosis, but statistical significance was only reached in one study (Ongena et al., 2002).

Evidence level 3

Analizando **tres estudios** aparece una **correlación negativa entre el estadio de la enfermedad y la tasa cumulativa de embarazo espontáneo luego de la cirugía ablativa radical**. Solo uno tiene significancia estadística

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis



Treatment with danazol or a GnRH agonist after surgery does not improve fertility compared with expectant management (Parazzini *et al.*, 1994; Bianchi *et al.*, 1999; Vercellini *et al.*, 1999b; Busacca *et al.*, 2001).

Evidence
level 1b

El uso de DNZL o un agonista de GnRH luego de la cirugía no mejora la fertilidad vs tratamiento expectante.

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

National Collaborating Centre for
Women's and Children's Health

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis de 16 trabajos randomizados y controlados comparando la efectividad del uso de agentes supresores de la actividad ovárica vs no tratamiento

16 trabajos: MXPRG, GSTRN, ACO, GnRH vs no trat. (1)

10 trabajos; MXPRG, GSTRN, ACO, GnRH vs DNZL (2)

El uso de estos tratamientos no mejoró las tasas de embarazo clínico

(1) OR = 0.74; 95% CI 0.48 - 1.15

(2) OR 1.3; 95% CI 0.97 - 1.76

Nivel de evidencia Ia



1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

En mi experiencia,

El tratamiento **médico postoperatorio** - supresión ovárica durante 3 ó 4 meses - tiene dos indicaciones:

Para alivio de los síntomas en los casos en los que se asocia **dolor discapacitante**

Como **inhibidor del disturbio immunohistoquímico** presente en las endometriosis **muy activas** a los fines de **mejorar la calidad ovocitaria** y la **tasa de implantación**, previo a un procedimiento de FIV

1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Postoperative hormonal treatment has no beneficial effect on pregnancy rates after surgery.

El tratamiento **médico** postoperatorio **no tiene efecto benéfico**
sobre la posibilidad de lograr el embarazo



1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Tubal flushing appears to improve pregnancy rates in women with endometriosis-associated infertility.

El lavado tubario con medio oleoso - por ejemplo al realizar una HSG - tiene efecto positivo en la fertilidad de la paciente con EDT

En mi experiencia eso explicaría posiblemente también el aumento del número de embarazos luego de una *histeroscopia* o la *cromotubación* durante la laparoscopía en las pacientes con EDT mínima y leve



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

- la endometriosis es una enfermedad **inflamatoria** pelviana no infecciosa
- La endometriosis es una enfermedad
 - { **Estrógeno dependiente**
Progesterona resistente
- el dolor pelviano se debe a:
 - a) productos **histoquímicos** inflamatorios
 - b) aumento de la presencia local en los focos de la enfermedad de **neurofibras** sensitivas
 - c) la presencia y peso de **tumores** (endometriomas - nódulos rectovaginales)
 - d) **adherencias** entre anexos, utero y viscerales huecas
 - e) retracciones **cicatrizales**



2) Tratamiento médico del dolor asociado a endometriosis

Combatir la inflamación

- *AINES comunes*
- *Inhibidores Cox 2*

Para combatir el dolor podemos:

Frenar el desarrollo de las lesiones

- *Disminuyendo los estrógenos*
- *Saturando los receptores de P₄*
- *Frenando totalmente la producción hormonal del ovario*



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Los **AINES** mas comunmente empleados son

ibuprofeno
naproxeno
diclofenac

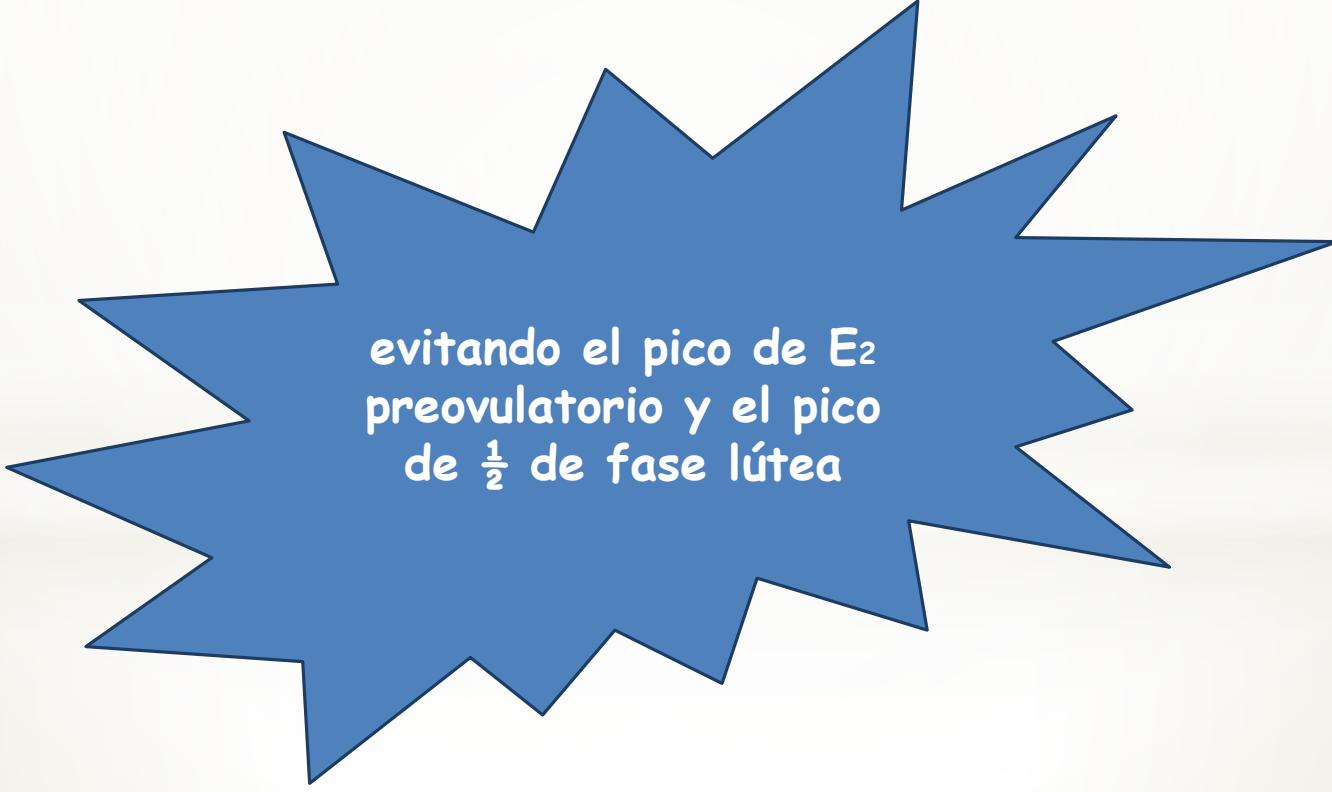
Los **inhibidores de la Cox 2** más usados son

meloxican
etoricoxib



2) Tratamiento médico del dolor asociado a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación



evitando el pico de E₂
preovulatorio y el pico
de $\frac{1}{2}$ de fase lútea

2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación

Medicamentos que
Inhiben la ovulación

*Anticonceptivos
hormonales combinados*

Orales
Anillos vaginales
Parches
inyectables



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación

Medicamentos que
Inhiben la ovulación

*Anticonceptivos
hormonales monodroga*

Orales

*Desogestrel 75 µg
Dienogest 2 mg*



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación

Medicamentos que
Inhiben la ovulación

*Anticonceptivos
hormonales monodroga*

Inyectables

*Medroxiprogesterona
150 mg trimestral*



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación

Medicamentos que
Inhiben la ovulación

*Anticonceptivos
hormonales monodroga*

Intrauterino

SIU liberador

de LNG



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Para disminuir los **estrógenos** circulantes se debe
inhibir la ovulación

Medicamentos que
Inhiben la ovulación

*Anticonceptivos
hormonales monodroga*

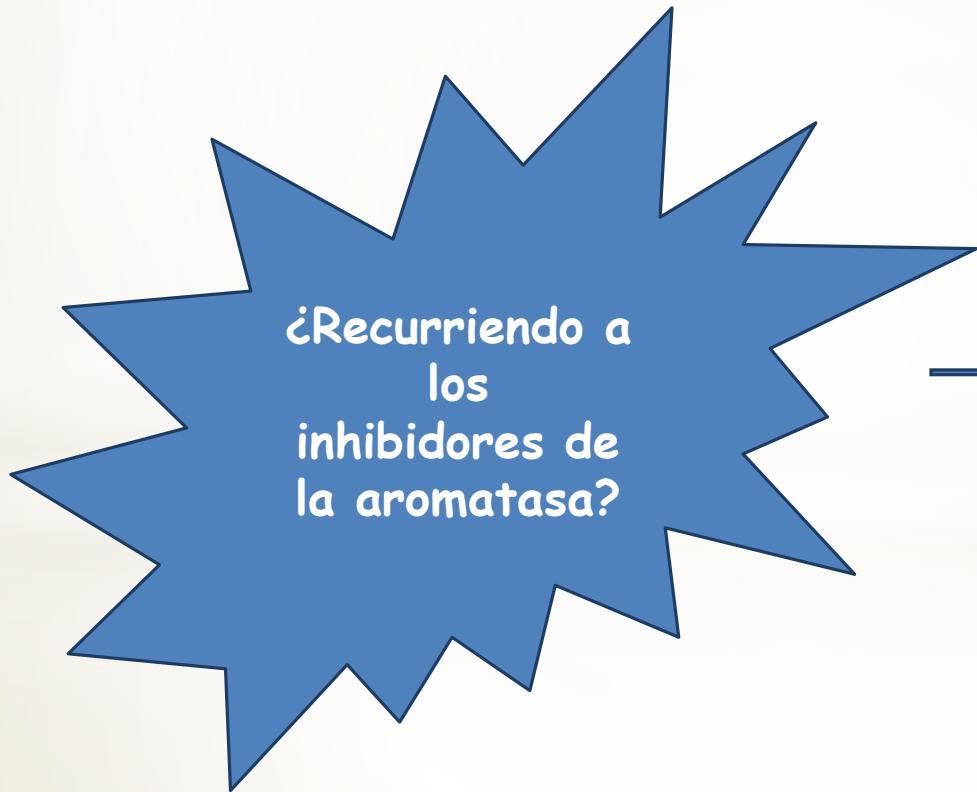
¿Implantes?

Etonogestrel 88 mg



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Sin inhibir la producción estrogénica se podría limitar la acción del E₂ sobre los focos de endometriosis



letrozole

anastrazole

2) Tratamiento médico del dolor asociado a endometriosis

para **suprimir** totalmente la producción hormonal del ovario



Análogos de
GnRH

Antagonistas
de GnRH

2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Análogos de GnRH

En la actualidad disponemos de

goserelina (Zoladex)

leuprolide (Lupron)

nafarelina (Synarel)

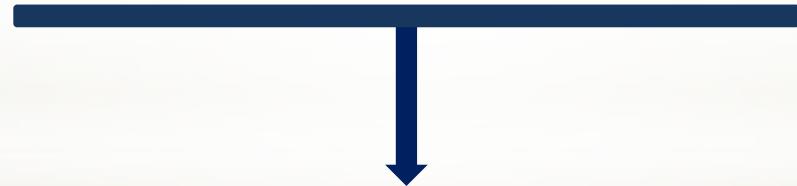
Triptorelina (Gonapeptyl)



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Antagonistas de GnRH

En la actualidad se ha completado el estudio FASE III de un
antagonista no peptídico de GnRH



Elagolix 75 a 150 mg
via oral



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

solo han sido aprobado por autoridades regulatorias
específicamente para la endometriosis

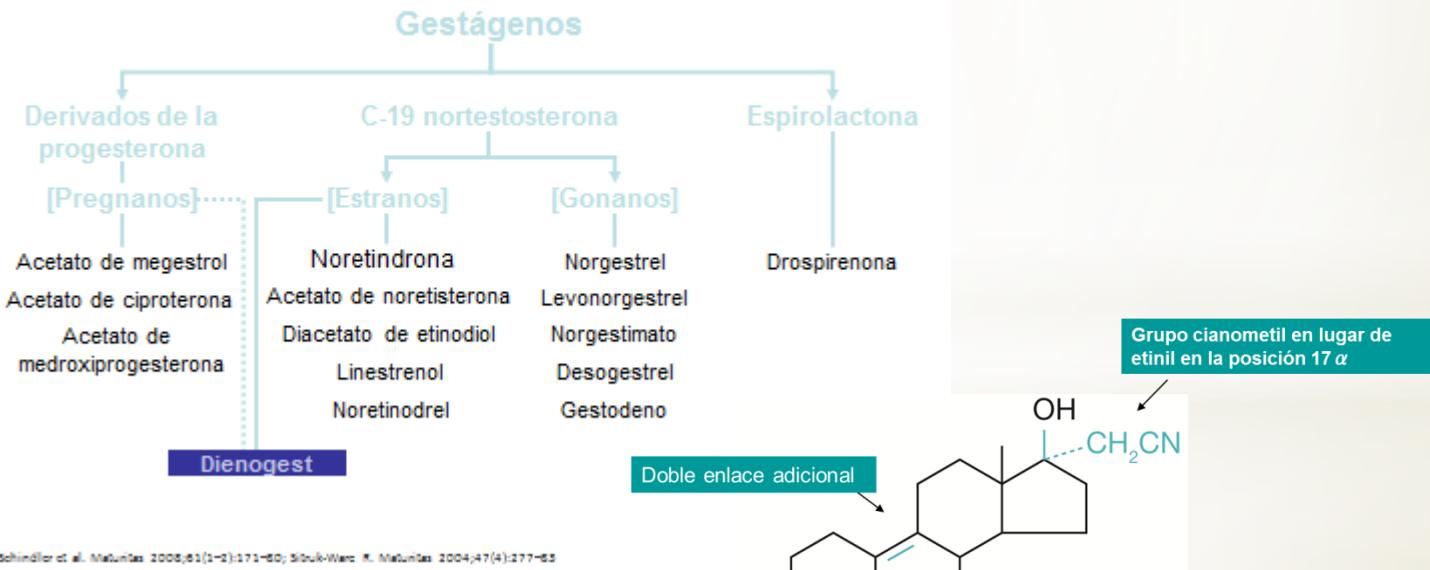
Análogos de GnRh
Danazole
Gestrinona
Dienogest



2) Tratamiento médico del dolor asociado a endometriosis

La última novedad disponible para el tratamiento **hormonal** de la endometriosis es el

Dienogest, un gestágeno de características únicas



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Dienogest: Mecanismo de acción en la endometriosis

- Inhibición del crecimiento de las lesiones endometriásicas:
 - Los efectos centrales: Inhibición de la secreción de gonadotrofinas
 - Ambiente endocrino hipoestrogénico e hiperprogesterogénico, que causa atrofia de las lesiones seguido de la decidualización del tejido endometriósico^{1, 2}
 - Los efectos locales (resultados preclínicos):
 - Efecto inhibitorio directo de la proliferación de las células epiteliales del tejido endometriósico (además de los clásicos efectos progestacionales)¹
 - Disminuye las alteraciones inflamatorias e inmunológicas relacionadas con la endometriosis^{3, 4}
 - Inhibe la angiogénesis, lo que evita el crecimiento de las lesiones endometriásicas⁵
 - Modulación de las metaloproteinasas, que regulan la respuesta parácrina del tejido endometriósico al estrógeno²

1. Shimizu Y et al. Mol Hum Reprod 2009;

2. Vercellini P et al. Hum Reprod Update 2005;

3. Kubuki Y et al. Drug Exp Clin Res 1997; 23:45-62

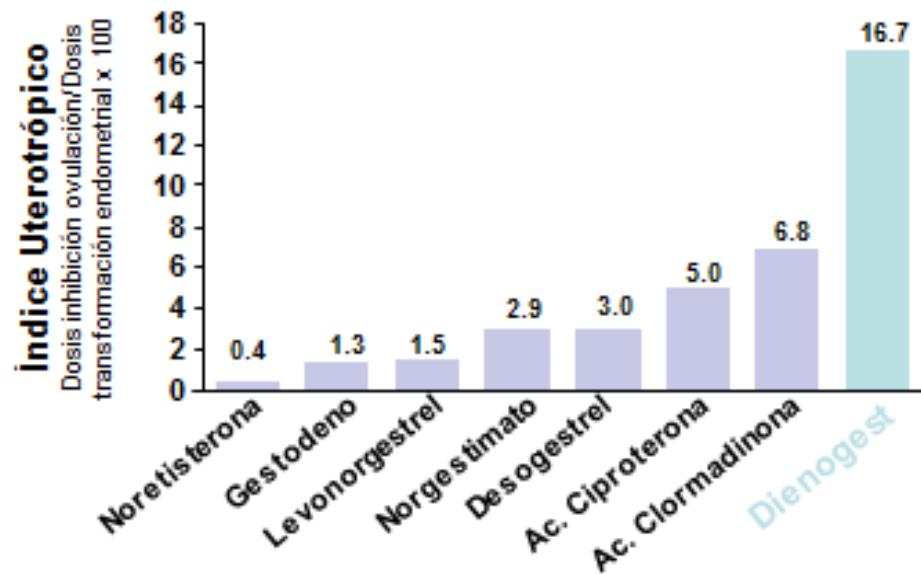
4. Kubuki Y et al. Eur J Pharmacol 1999; 355: 33-40

5. Nakamura M. Eur J Pharmacol 1998; 355: 33-40

2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Dienogest: mecanismo de acción en la endometriosis

Efecto sobre el endometrio



Muzik A. Gynecol Endocrinol 2009 DOI: 10.1080/09513590903184167; Kuhi. Drugs 1996;51:188-215;



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Dienogest: mecanismo de acción en la endometriosis

Actividad de dienogest observada en estudios preclínicos:¹⁻³

- Disminución de la producción *in vivo* de interleuquina-1 β de macrófagos peritoneales
- Aumento de actividad de las células "natural killers" en el líquido peritoneal *in vivo*
- Inhibición de la actividad de la proteína quinasa C de las células del endometrio *in vitro*
- Inhibición de la angiogénesis embrionaria y de la angiogénesis inducida por células tumorales *in vivo*
- Inducción de la producción de prolactina de las células del estroma endometrial *in vitro*

1. Kubuki T et al. Drugs Exp Clin Res 1997;

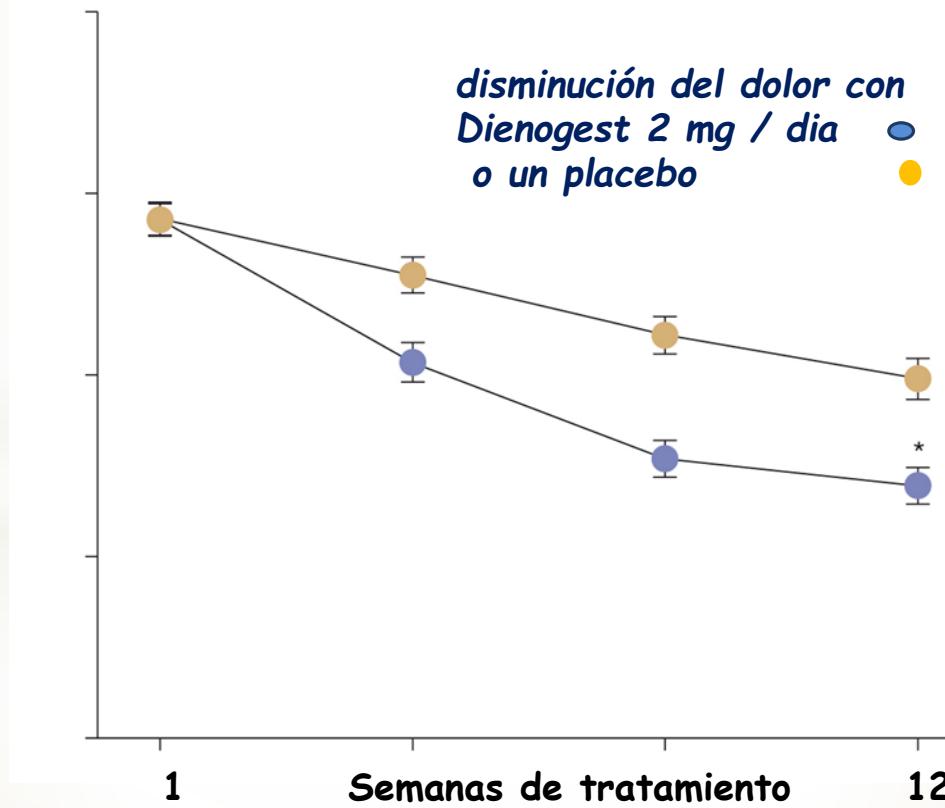
2. Nakamura M et al. Eur J Pharmacol 1999;

3. Okuda H et al. Mol Hum Reprod 2001.



2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

Dienogest: mecanismo de acción en la endometriosis



Muchas gracias por la atención



San Isidro, Buenos Aires

















