

Tratamiento médico de la endometriosis

Edgardo D. Rolla

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

**Presidente, Sociedad Argentina de Endometriosis
Ambassador, World Endometriosis Society**



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](#), [Volume26, Issue1](#), Pp. 3-13

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica estrógeno dependiente ([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](#), [Volume26, Issue1](#), 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](#), [Volume26](#), [Issue1](#), 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 oral contraceptive	Anastrozole plus GnRH analogue	Anastrozole plus progesterone, calcitriol and rofecoxib	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- $\alpha_{2\beta}$	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		
Perossisome proliferator-activated receptor-γ	(Thiazolidinediones)	Rosiglitazone	Troglitazone		
Progesterone antagonists	Mifepristone (RU 486)	Onapristone	Selective PR modulators	Asoprisnil	J-956 (asoprisnil ecamate)
	J-1042 (megestrona)				
Selective estrogen receptor β agonists	ERB-041				
Selective estrogen receptor modulators	Fulvestrant	Raloxifene	Tamoxifen	Statins	Atorvastatin Lovostatin
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), Chlouber 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; Chlouber, 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 Somigliana](#), [Paola Viganò](#), [Eratte](#), [de](#)

[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*

Chiodi
Hompes

Panay, 2008; Ferrero , L

2006;
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 laparoscopia como parte del estudio de rutina por infertilidad

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



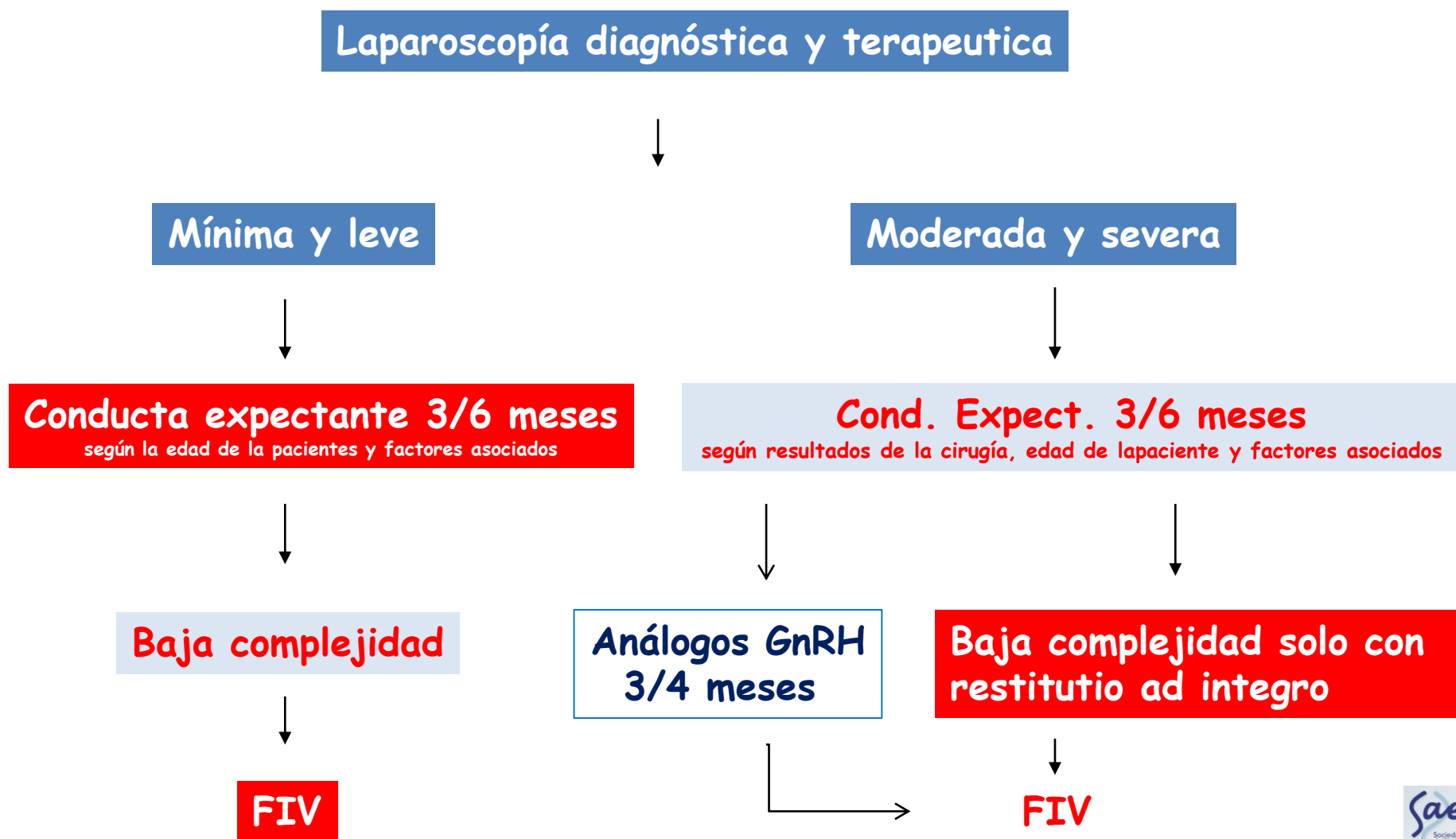
1) Tratamiento médico de la infertilidad asociada a endometriosis

La endometriosis puede afectar la fertilidad de distintas maneras:

- ★ generando un medio **histoquímicamente hostil** para la **foliculogénesis** y la **implantación** embrionaria
- ★ alterando la **anatomía funcional pelviana** - 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:



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; Osuga *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 (Osuga *et al.*, 2002).

Evidence level 3

Analizando **tres** estudios aparece una **correlación negativa** entre el **estadio** de la enfermedad y la **tasa acumulativa 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 inmunohistoquímico** 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



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 laparoscopia 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 $\left\{ \begin{array}{l} \text{Estrógeno dependiente} \\ \text{Progesterona resistente} \end{array} \right.$
- 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 visceras huecas
 - e) retracciones **cicatrizales**

2) Tratamiento médico del dolor asociada 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

meloxicam

etoricoxib

2) Tratamiento médico del dolor asociada 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

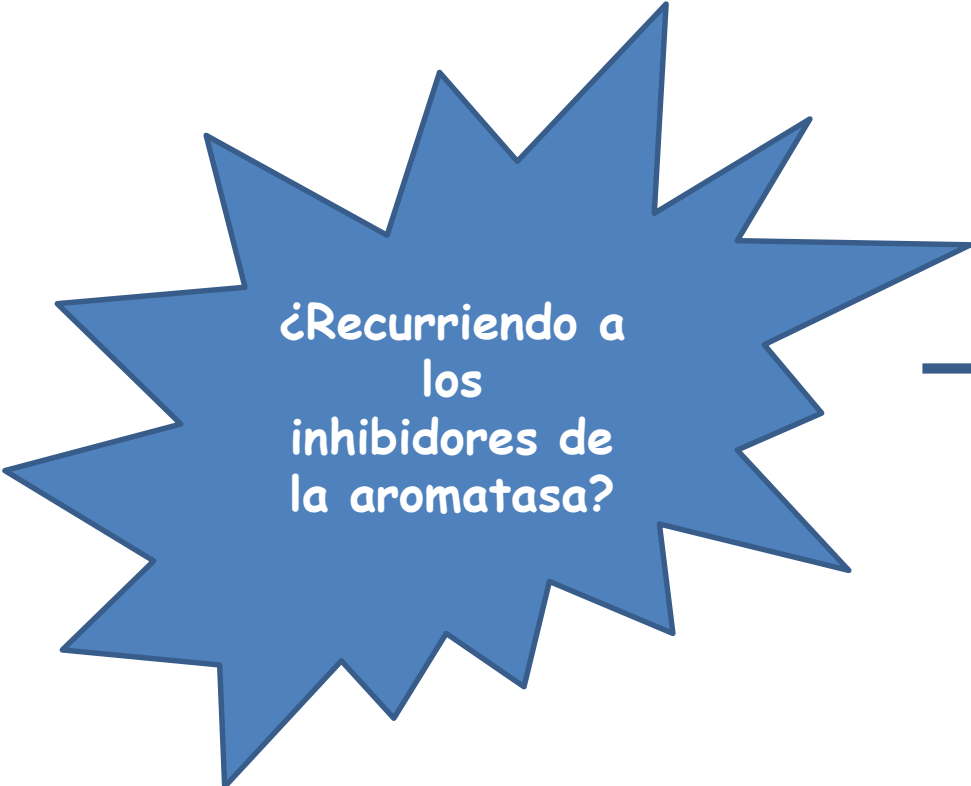
*Anticonceptivos
hormonales monodroga*

¿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



¿Recurriendo a
los
inhibidores de
la aromatasa?

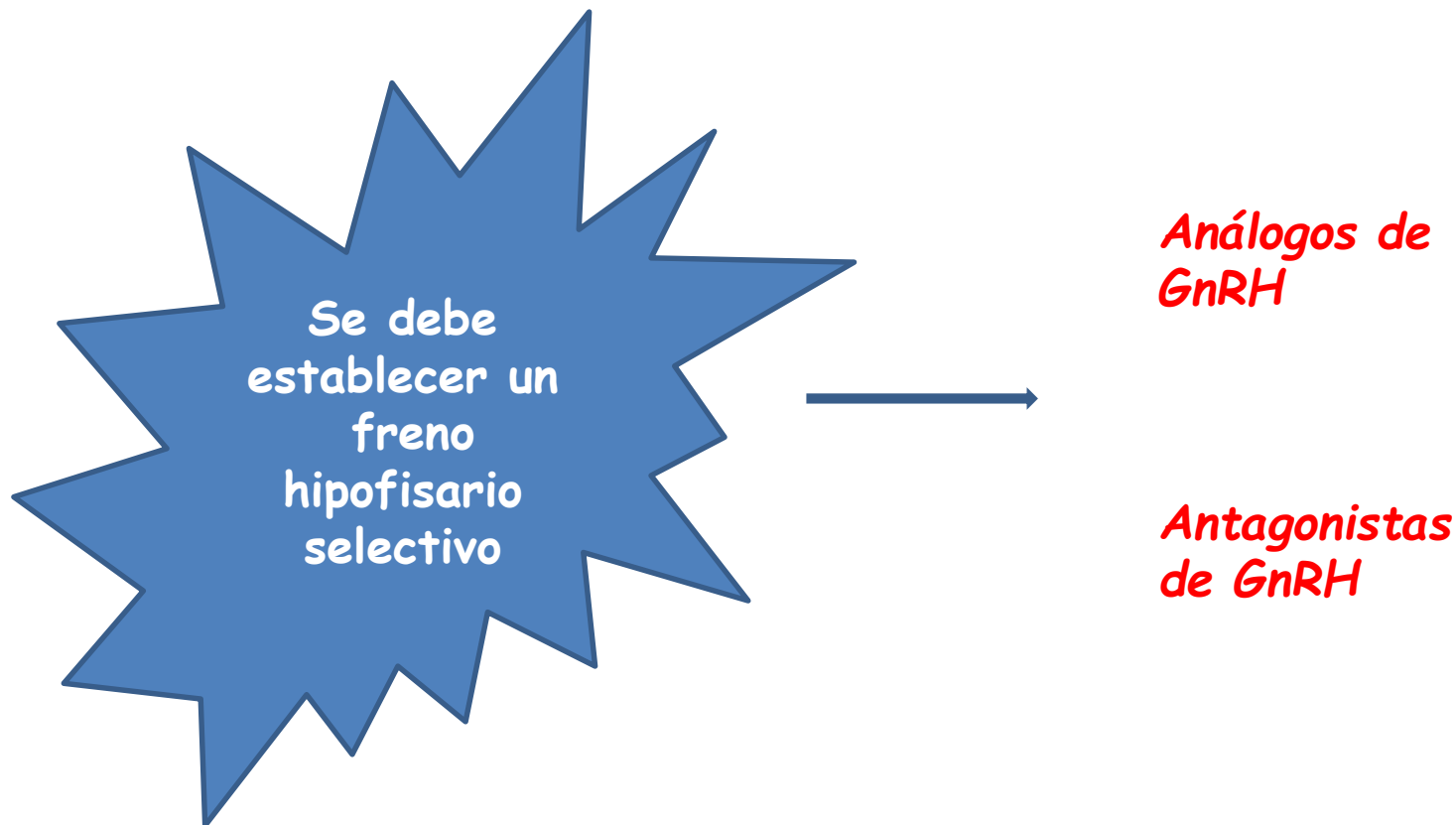


letrozole

anastrozole

2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

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



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

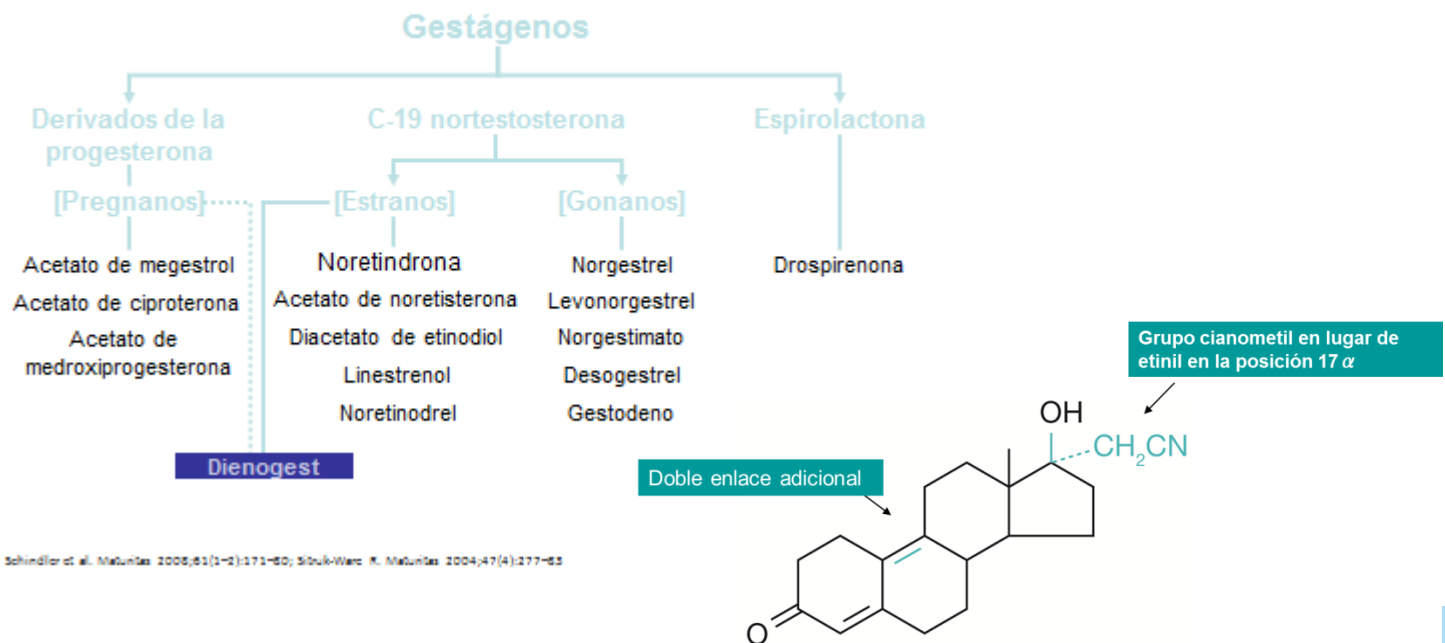
solo han sido aprobado por autoridades regulatorias
específicamente para la endometriosis

Análogos de GnRh
Danazole
Gestrinona
Dienogest

2) Tratamiento médico del dolor asociada a endometriosis

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

Dienogest,



Schindler et al. *Maturnitas* 2008;61(1-2):171-80; Sibul-Wenz M. *Maturnitas* 2004;47(4):277-83



Consensus on current management of endometriosis

[Neil P. Johnson](#), [Lone Hummelshoj](#), for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium



Thomas D'Hooghe; Gerard Dunselman; Robert Taylor; Pamela Stratton; Charles Miller; Jim Tsaltas; Sukhbir Singh; Edgardo D Rolla; Neil Johnson; Cindy Farquhar; Luk Rombauts; Carlos Petta; Karl-Werner Schweppe; Paolo Vercellini; Liselotte Mettler; Robert Shaw; Ali Akoum; Linda Giudice; Bernard Hédon; Naoki Terakawa; Hans Evers; Mauricio Abrao; Robert Schenken; David Adamson; Deborah Bush; Nicole Persson; Jan Hayslip

Dieta sana y estilo de vida saludable

Si bien *es abrumadora* la aceptación de *estilos de vida saludables* y *dietas sanas* por parte de las pacientes con endometriosis, no hay estudios que respalden la utilidad de estas medidas higiénicas, a pesar de que quienes las adoptan manifiestan *sin dudar* los beneficios que estas acciones les han reportado a lo que hace mejorar su *calidad de vida*

Entre ellas:

- Simplemente hablar con alguien de su problema
- Psicoterapia
- Actividad física, incluyendo yoga

Dieta sana y estilo de vida saludable

Algunos estudios retrospectivos demuestran un alivio de la sintomatología dolorosa como resultado de la ejercitación física

No existe sin embargo evidencia acerca de la reducción de peso corporal y mejoría de la enfermedad



Dieta sana y estilo de vida saludable

Dos estudios randomizados y controlados sugieren una ↓ de la sintomatología dolorosa y mejoría de la calidad de vida empleando intervenciones dietarias

Entre ellas:

- Vitaminas
- Minerales
- Sales
- Fermentos lácticos
- Aceites de pescado



Dieta sana y estilo de vida saludable

La experiencia clínica de muchos profesionales sugieren que las dietas **libres de gluten** son acciones eficaces para aliviar el dolor pelviano y la distensión abdominal en las pacientes portadoras de endometriosis

...sin embargo los estudios controlados y randomizados que se han llevado a cabo al respecto no han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas utilizando estas dietas



Los tratamientos empíricos

Algunos autores proponen el tratamiento empírico *antes* o para *evitar* una laparoscopia

**Al respecto
corresponde
considerar que:**

- Posponer la laparoscopia puede retrasar la implementación de un tratamiento etiológico correcto
- hay una tasa negativa de resultados en la laparoscopia (ausencia de endometriosis y/o presencia de otras causas de dolor)

Los tratamientos empíricos

Algunos autores proponen el tratamiento empírico *antes* o para *evitar* una laparoscopia

Al respecto
corresponde
considerar que:

- Para ellos el hecho es que – desde punto de vista racional - la laparoscopia es *invasiva, costosa*, e incluso que conlleva algún riesgo de *morbilidad* mayor vs tratamientos médicos empíricos

Los tratamientos empíricos

DE 1º LINEA:

- AINES
- ANALGESICOS COMUNES
- ACOs
- PROGESTAGENOS



Los tratamientos empíricos

DE 2º LINEA:

- Análogos de GnR
- Con o sin terapia add back con estrógenos
- SIU liberador de LNG
- Analgésicos opioides

Los tratamientos empíricos

Podría criticarse el
uso de tratamientos
empíricos
hormonales o
antigonadotróficos
debido a que

....pueden hacer menos
visibles las lesiones al
momento de la laparoscopia
e impedir el correcto tratamiento
quirúrgico

El manejo médico de los síntomas

Arbitrariamente se destacan dos grupos de tratamiento:



1° línea – empíricos – los usuales en la práctica diaria sin diagnóstico de certeza

2° línea – específicos, luego de certificado el diagnóstico laparoscópico (e idealmente histológico)

Los tratamientos pueden ser pre o post operatorios, o indicados alejados de la cirugía o como una estrategia a largo plazo para disminuir las recurrencias

El manejo médico de los síntomas

1° línea – empíricos – los usuales en la práctica diaria sin diagnóstico de certeza



**AINES
PARACETAMOL
OTROS ANALGÉSICOS COMUNES
ANTICONCEPTIVOS ORALES COMB.
PROGESTAGENOS**

2° línea – específicos, luego de certificado el diagnóstico laparoscópico (e idealmente histológico)



**PROGESTAGENOS ESPECIFICOS
ANALOGOS DE GnRH
SIU LIBERADOR DE LNG
PARCHES HORMONALES COMB.
ANILLOS VAGINALES HORM. COMB.**

El danazol y la gestrinona no deberían utilizarse por sus efectos androgenicos excepto ante el fracaso de otros tratamientos



El manejo médico de los síntomas

El tratamiento médico prolongado – posible con ciertos gestágenos ó con anticonceptivos orales combinados – puede prevenir los procesos de denervación y renervación necesarios para la sensibilización central, disminuyendo el establecimiento de un cuadro de dolor pelviano crónico

Sin embargo, no hay evidencia que soporte esta hipótesis y lo que se ha demostrado hasta el presente es que estos tratamientos son efectivos solo durante su empleo, recurriendo la sintomatología al suspenderlos



Otras medicaciones consideradas por el Consenso

Antiestrógenos

Anastrozole
Letrozole
Fadrozole
Formestane
Exemestane

Moduladores selectivos de los receptores de progesterona

Ulipristal
Mifepristona

Análogos de Gn RH activos por vía oral

Elagolix

Algunas propuestas han demostrado utilidad en estudios randomizados:



Otras medicaciones consideradas por el Consenso

Algunas propuestas NO han demostrado utilidad en estudios randomizados:

inmunomoduladores

pentoxifilina

Agentes anti TNF α

Infliximab

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

raloxifeno



Otras medicaciones consideradas por el Consenso

Drogas en estudio
y/o controversia:

posible utilidad

Asosprisnil
Megestrol
Tiazolidinedionas
Rosiglitazona
Ac. Valproico

no útiles

Cabergolina
Endoestatinas
Sirolimus
Talidomida
Inhibidores de VEGF

Terapias alternativas
o no convencionales
que podrían ser de
utilidad:

Acupuntura
Hierbas chinas
Vitaminas B
Magnesio
Caanabis

Muchas gracias por la atención



San Isidro, Buenos Aires



