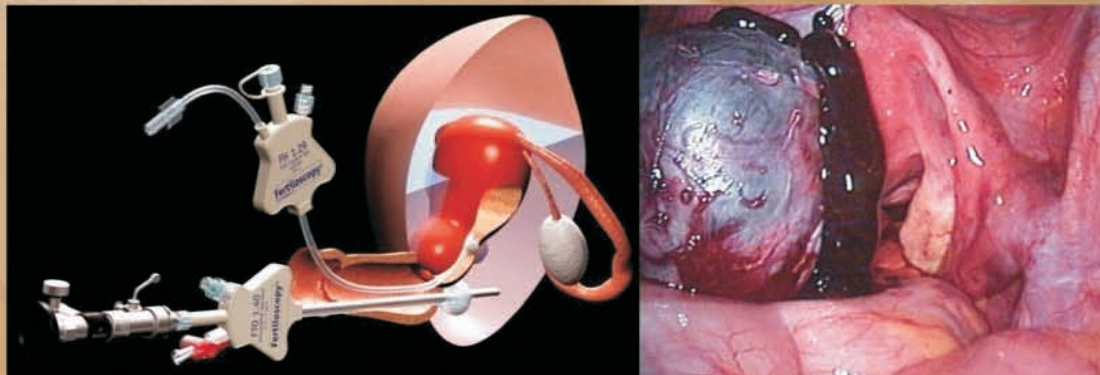


ENDOMETRIOSIS

Tratamiento Actual y Futuras Tendencias

JUAN A GARCIA-VELASCO
BOTROS R M B RIZK



ENDOMETRIOSIS

Tratamiento Actual

y

Futuras Tendencias

ENDOMETRIOSIS

Tratamiento Actual

y

Futuras Tendencias

Juan A García-Velasco

MD PhD

Director Médico

IVI Madrid, España

Profesor Asociado

Universidad Rey Juan Carlos

Madrid, España

Botros RMB Rizk

MD MA FACOG FACS HCLD FRCOG FRCS (C)

Profesor y Jefe

División de Infertilidad y Endocrinología Reproductiva

Director Científico y Médico

Programa USA IVF

Universidad del Sur de Alabama, Colegio de Medicina

Alabama, EUA



JAYPEE - HIGHLIGHTS
MEDICAL PUBLISHERS, INC.



Una División Editorial de Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.

PRODUCCION

Directora de Producción: Kayra Mejía
Jefe, Composición Digital: Laura Durán
Director de Arte: Eduardo Chandeck
Comunicaciones Internacionales: Joyce Ortega
Traducción y Edición al Español: Dr. Juan Carlos López (Panamá)

MERCADEO

Gerente de Servicio al Cliente: Miroslava Bonilla
Gerente de Ventas: Tomás Martínez
Gerente de Mercadeo: Katya Miró

©Derechos de Autor, Edición en Español, 2010 por Jaypee - Highlights Medical Publishers, Inc.

Todos los derechos son reservados y protegidos por el derecho de autor. Ninguna sección de este libro podrá ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en ninguna forma o medio, fotocopias, mecánico, grabación u otro ni sus ilustraciones copiadas, modificadas o utilizadas para su proyección sin el consentimiento por escrito del productor.

Como este libro llegará a los ginecólogos de diferentes países con diferente entrenamiento, cultura y antecedentes, los procedimientos y prácticas descritas en este libro deben ser implementadas en cumplimiento de los diferentes estándares que determinen las circunstancias de cada situación específica. Se han realizado grandes esfuerzos para confirmar la información presentada y para relacionarla con las prácticas de aceptación general. El autor, el director y el productor no pueden aceptar la responsabilidad por los errores o exclusiones o por el resultado de la aplicación del material aquí presentado. No existe ninguna garantía expresa o implícita de este libro o de la información por él impartida.

Cualquier reseña o mención de compañías o productos específicos no pretende ser un respaldo por parte del autor o del productor.

ENDOMETRIOSIS: Tratamiento Actual y Futuras Tendencias
Dr. Juan A. García – Velasco., Dr. Botros RMB Risk

ISBN: 978-9962-678-39-7

Publicado por: Jaypee - Highlights Medical Publishers, Inc.
Ciudad del Saber
Tecnoparque Industrial, Edif. 237
Gaillard Highway, Clayton
Panamá, Rep. de Panamá

Tel: (507) 301-0496 / 97 - Fax: (507) 301-0499
E-mail: cservice@jphmedical.com
Worldwide Web: www.jphmedical.com

Para

Carmela, Maria y Jaime,

Mi gran soporte y más

Grande motivación

—Juan A García-Velasco

Mi muy querida esposa y

compañera de toda la vida Mary,

Por su amor, apoyo y sacrificio

—Botros RMB Rizk

Contribuyentes

A Schally

Centro Médico de Asuntos de Veteranos y South Florida VA Foundation for Education & Investigation, Miami; Departamento de Patología y División de Hematología, y Departamento de Oncología Miller School of Medicine, Universidad de Miami Miami, Florida, USA

Alka Prakash

Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Cambridge Inglaterra, Reino Unido

Anabel Salazar

IVI Madrid Universidad Rey Juan Carlos Madrid, España

Andre van As

Repros Therapeutics Inc. The Woodlands, Texas, USA

Andrea G Edlow

Departamento de Obstetricia y Biología Reproductiva, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Andrew Prentice

Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Cambridge Inglaterra, Reino Unido

Anjali Chandra

Centro de Medicina Reproductiva Glickman Urological and Kidney Institute and Obstetrics-Gynecology; Women's Health Institute; Cleveland Clinic, Cleveland, USA

Anna Sokalska

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ginecología Oncológica Universidad de Karol Marcinkowski Ciencias Médicas Polonia

Antoni J Duleba

Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de California Davis, Sacramento, California, USA

Antonio Pellicer

Fundación IVI Instituto Universitario IVI Universidad de Valencia, Valencia, España

Antoine Watrelot

Centre de Recherche et d'Etude de la Stérilité, Lyon, Francia

Ashok Agarwal

Profesor de Cirugía y Director del Centro de Medicina Reproductiva, Infertilidad y Función Sexual Glickman Urological and Kidney Institute Y Departamento de Obstetricia y Ginecología, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA

Attila Bokor

Leuven University Center Departamento de Obstetricia y Ginecología UZ Gasthuisberg, 3000 Leuven, Bélgica

Botros RMB Rizk

Profesor y Director de la División de Reproducción, Endocrinología e Infertilidad, Director Médico Científico, USA IVF Program University of South Alabama College of Medicine, Alabama, USA

Bruno Borghese

Université Paris Descartes Service de Gynécologie Obstétrique II et Médecine de la Reproduction Unité de Chirurgie Gynecologique CHU Cochin-Saint Vincent de Paul Paris, Francia

Carlos Simón

Fundación IVI Instituto Universitario IVI Valencia University Valencia, España

Caroline E Gargett

Centro de Investigación de Salud Femenina Monash Institute of Medical Research and Monash University Departamento de Obstetricia y Ginecología, Monash Medical Center Clayton, Victoria, Australia

Carolyn JP Jones

Centro de Investigación Materno Fetal Escuela de Clínica y Laboratorio de Ciencias, Universidad de Manchester Inglaterra, Reino Unido

Chakib M Ayoub

MBA, Profesor Asociado Departamento de Anestesiología American University of Beirut Beirut, Lebanon Profesor Asistente Clínico Departamento de Anestesiología Yale University School of Medicine New Haven, Connecticut, USA

Charles Chapron

Service de Gynécologie Obstétrique II et Médecine de la Reproduction Unité de Chirurgie Gynécologique CHU Cochin-Saint Vincent de Paul Paris, Francia

Charles Countant

Service de Gynécologie-Obstétrique Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Francia

Christopher B Rizk

Rice University Houston, Texas USA

David Redwine

Centro Médico St. Charles
Bend, Oregon
USA

David Smart

Enovapharma
Londres, Inglaterra, Reino Unido

Deborah Eapen

Centro de Medicina Reproductiva
Glickman Urological and Kidney
Institute
and Obstetrics-Gynecology and
Women's Health Institute
Cleveland Clinic,
Cleveland, USA

Dominique de Ziegler

Université Paris Descartes, Service de
Gynécologie Obstétrique II et Médecine
de la Reproduction, Unité de Chirurgie
Gynécologique, CHU Cochin-Saint
Vincent de Paul, Paris, Francia

Donald P Brawn

Instituto del Estudio y Tratamiento de
Endometriosis
Chicago, Illinois USA

Edgardo Somigliana

Fondazione Hospédale Maggiore
Policlinio, Mangiagalli e Regina Elena
Milano, Italia

Edurne Novella-Maestre

Universidad de Valencia
Valencia, España

Emile Daraï

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Tenon, Assistance Publique des
Hôpitaux de Paris, Université Pierre et
Marie Curie, Paris, Francia

Engel, JB

Universitätsfrauenklinik Würzburg,
Würzburg, Alemania

Eric S Surrey

Colorado Center for Reproductive
Medicine
Lone Tree, Colorado, USA

Felice Petraglia

Obstetricia y Ginecología
Departamento de Pediatría
Obstetricia y Medicina Reproductiva
Universidad de Siena, Siena, Italia

Francisco Domínguez

Fundación IVI
Instituto Universitario
IVI Valencia University
Valencia, España

Friedrich Wieser

Departamento de Ginecología y
Obstetricia
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia, USA

Gareth C Weston

Centro de Investigación de Salud
Femenina
Departamento de Ginecología y
Obstetricia y
Monash Institute of Medical Research
Monash University Melbourne, Australia

Gil Dubernard

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Tenon, Assistance Publique des
Hôpitaux de Paris, Université Pierre et
Marie Curie, Paris, Francia

Ioannis Vasilopoulos

Université Paris Descartes Hôpital
Cochin, Reprod Endocr and Infertility,
Dept of Ob Gyn II,
Paris, Francia

Irving M Spitz

Instituto de Investigación Hormonal y
Ben Gurion University of the Negev
Jerusalén, Israel

Isabelle Streuli

Departamento de Ginecología y
Obstetricia,
Hôpital de Morges
Suiza

Jaques Donnez

Departamento de Ginecología
Université Catholique de Louvain
Cliniques Universitaires St. Luc,
Bruselas, Bélgica

Jean-Christophe Lousse

Departamento de Ginecología
Université Catholique de Louvain
Bruselas, Bélgica

Jean Squifflet

Departamento de Ginecología
Université Catholique de Louvain
Bruselas, Bélgica

José Schneider

Departamento de Obstetricia y
Ginecología, Universidad Rey Juan
Carlos, Madrid, España

Juan A García-Velasco

Director Médico, IVI Madrid, España
Profesor Asociado, Universidad Rey
Juan Carlos, Madrid, España

Juan Balasch

Profesor y Director, Instituto Clínico
de Ginecología, Obstetricia y
Neonatología.
Hospital Clinic
Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi I Sunyer (IDIBAPS),
Facultad de Medicina-Universidad de
Barcelona
Barcelona, España

Karamouti M

Departamento de Ginecología y
Obstetricia, Universidad de Creta
Grecia

Lone Hummelshoj

Endometriosis.org
Londres, Inglaterra

Luciano G Nardo

Departamento de Medicina
Reproductiva
St Mary's Hospital, Manchester, UK
Investigación en Salud Materno Fetal
Centre, School of Clinical and
Laboratory
Science, University of Manchester,
Inglaterra, Reino Unido

Makrigiannakis A

Departamento de Ginecología y
Obstetricia,
Universidad de Creta
Grecia

Marc Bazot

Service de Radiologie, Hôpital Tenon,
Assistance Publique des Hôpitaux de
Paris, Université Pierre et Marie Curie
Paris, Francia

Marc Princivalle

Enovapharma
Londres, Reino Unido
Inglaterra

Marc R Laufer

Jefe de Ginecología, Departamento de
Cirugía, Hospital de Niños; División
de Endocrinología Reproductiva;
Ginecología y Biología Reproductiva
Brigham and Women's Hospital
Harvard
Medical School, Boston Massachusetts,
USA

Marcos Ballester

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Tenon, Assistance Publique des
Hôpitaux de Paris, Université Pierre et
Marie Curie, Paris, Francia

Marie-Madeleine Dolmans

Departamento de Ginecología
Université Catholique de Louvain
Bruselas, Bélgica

Marina Bellavia

Unité de Medicine de la Reproduction,
CHUV, Lausanne,
Suiza

Mary Lou Ballweg

Director, Presidente Ejecutivo
Asociación de Endometriosis
(Internacional)
USA

Michelle Nisolle

Departamento de Ginecología y
Obstetricia
CHR de la Citadelle
University of Liège, Bélgica

Mohamed Aboulghar

Profesor de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Cairo
Egipto

Mohamed FM Mitwally

Especialista en Infertilidad y
Endocrinología Reproductiva TCART
(Toronto Center for Advanced
Reproductive and Technology),
Universidad de Toronto
Toronto, Ontario, Canadá

P Cobos

Unidad de Reproducción Humana
Departamento de Ginecología y
Obstetricia, Cruces Hospital
Universidad País Vasco
Baracaldo, Vizcaya, España

P Nervo

Departamento de Ginecología y
Obstetricia
CHR de la Citadelle
University of Liège, Bélgica

Paola Vigano

AO Sant'Anna, Como and Center for
Research in Obstetrics and Gynecology
(CROG), Milano, Italia

Peter AW Rogers

Centro de Investigación en Salud
Femenina
Departamento de Ginecología y
Obstetricia y el Instituto Monash de
Investigación Medica
Monash University Melbourne,
Australia

Pascale Jadoul

Departamento de Ginecología
Université Catholique de Louvain
Bruselas, Bélgica

Rana Skaf

FACOG Staf Activo
Greenwood OBGYN Associates
Greenwood,
MS USA

Richard P Dickey

Profesor Clínico y Jefe de División
Louisiana State University y
Director Médico, Instituto de
Infertilidad de New Orleans,
New Orleans
Louisiana, USA

Roberto Matorras

Unidad de Reproducción Humana
Departamento de Obstetricia y
Ginecología,
Cruces Hospital
Universidad País Vasco, Baracaldo
Vizcaya,
Spain, IVI-Bilbao, España

Robert F Casper

Especialista en Infertilidad y
Endocrinología Reproductiva
TCART (Toronto Center for Ad-
vanced Reproductive and Technology),
Universidad de Toronto
Toronto, Ontario, Canadá

Robert N Taylor

Departamento de Ginecología y
Obstetricia,
Emory University School of Medicine,
Atlanta, Georgia, USA

Roman Rouzier

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Tenon, Assistance Publique des
Hôpitaux de Paris, Université Pierre et
Marie Curie, Paris, Francia

Ronald D Wiehle

Repros Therapeutics Inc
The Woodlands, Texas, USA

Sajal Gupta

Centro de Medicina Reproductiva
Glickman Urological and Kidney
Institute and Obstetrics-Gynecology and
Women's Health Institute; Cleveland
Clinic, Cleveland, USA

Stefano Luisi

Obstetricia y Ginecología
Departamento de Pediatría
Medicina Reproductiva y Obstetricia
Universidad de Siena
Siena, Italia

Shubbangi Kesavan

Centro de Medicina Reproductiva,
Glickman Urological and Kidney
Institute and Obstetrics-Gynecology and
Women's Health Institute;
Cleveland Clinic
Cleveland, USA

Sun-Wei Guo

Renji Hospital and Institute of
Obstetric and Gynecologic Research
Shanghai Jiao Tong University
School of Medicine
Shanghai 200001, China

Thomas M D'Hooghe

Leuven Unoversity Center
Dept Obstetrics and Gynecology
UZ Gasthuisberg, 3000
Leuven, Bélgica

Tony G Zreik

MBA, Profesor Asociado
Asistente decano para Asuntos Clínicos
Dept OB/GYN, Lebanese American
University School of Medicine
Beirut, Lebanon
Profesor Asistente Clínico
Departamento de Obstetricia,
Ginecología y Ciencias Reproductivas,
Yale University School of Medicine
New Haven, CT USA

W Paul Dmowski

Instituto para el Estudio y Tratamiento
de la Endometriosis
Chicago IL, USA

Prefacio

Escribir un libro en el siglo XXI pudiese parecer anticuado, cuando la información fluye rápidamente a través de la web, escritos son leídos antes de ser publicados como libros electrónicos, resúmenes de estos son fácilmente accedidos con la ayuda del internet y archivos PDF o diarios enviados por correo electrónico. Blogs y páginas web pueden ofrecer una tremenda cantidad de información para estudios clínicos fundamentales. Sin embargo, todavía un libro posee muchas ventajas sobre otros tipos de información, las cuales sin duda son extremadamente útiles ahora y lo seguirán siendo en el futuro. Un libro no solo une información juiciosa de expertos reconocidos mundialmente, con una larga trayectoria y profundo conocimiento de las enfermedades, cada uno de ellos en diferentes áreas específicas, sino también con la capacidad de analizar críticamente el desarrollo reciente de esta muy enigmática y frustrante enfermedad, endometriosis.

En este libro, hemos intentado compilar los conocimientos más actualizados sobre endometriosis, desde puntos de vista sociológicos y epidemiológicos hasta futuros tratamientos, cubriendo las teorías sobre la patogénesis, actuales y futuros métodos de diagnóstico, alternativas terapéuticas, y campos relacionados tales como preservación de la fertilidad, posibilidades de cáncer y calidad de vida en estos pacientes.

En fin, este libro les ofrece a ustedes, los lectores, una detallada y completa explicación de la enfermedad y esperamos que les ayude no solo a entender pero también a brindar un mejor tratamiento de esta enfermedad a sus pacientes. Las imágenes de la carátula frontal son cortesía del Dr. Novella-Maestre y el Dr. Martínez-Salazar.

Juan A García-Velasco
Botros RMB Rizk

Contenido

Sección 1 Epidemiología

1. **Endometriosis - ¿Qué tan grande es el problema?**3
Lone Hummelshoj
2. **Epidemiología de la Endometriosis**10
Roberto Matorras, P Cobos

Sección 2 Patogénesis de la Enfermedad

3. **Implantación o Metaplasia: ¿Qué tipo de Enfermedad?**19
Paola Vigano
4. **Papel de la Inflamación en la Patogénesis de la Endometriosis**26
Makrigiannakis A, Karamouti M
5. **Estrés Oxidativo y la Patogénesis de Endometriosis**31
*Sajal Gupta, Anjali Chandra, Shubhangi Kesavan
Deborah Eapen, Ashok Agarwal*
6. **Relevancia de Genética para Endometriosis**40
Sun-Wei Guo
7. **Sintonización de la Endometriosis: Revisión de los Efectos Ambientales en una Enfermedad de Origen Desconocido**50
*Dominique de Ziegler, Isabelle Streuli, Bruno Borghese, Marina Bellavia
Ioannis Vasilopoulos, Charles Chapron*
8. **Papel de las Hormonas Endógenas en Endometriosis**56
Andrew Prentice, Alka Prakash
9. **Inmunología y Endometriosis: ¿Existe un Vínculo?**62
W Paul Dmowski, Donald P Braun
10. **Una Revisión Crítica del Desarrollo de la Teoría de Sampson del Origen de la Endometriosis**76
David Redwine
11. **Cambios Endometriales en Mujeres con Endometriosis**84
Luciano G Nardo, Carolyn JP Jones

Sección 3

Dilemas de Diagnóstico

12. **El Diagnóstico de la Endometriosis: Errores de los Métodos Actuales**93
Gareth C Weston, Peter AW Rogers
13. **Nuevos Diagnósticos no Invasivos de la Endometriosis**.....100
Francisco Dominguez, Carlos Simón

Sección 4

Relevancia Clínica y Opciones de Tratamiento

14. **La Endometriosis en los Adolescentes** 111
Andrew G Edlow, Marc R Laufer
15. **La endometriosis asintomática en pacientes infértiles**119
Antoine Watrelot
16. **Endometriosis e Infertilidad: ¿Mucho que Hacer Acerca de Nada?**124
Botros RMB Rizk, Christopher B Rizk, Mohamed Aboulghar
17. **Endometriosis y Aborto Involuntario: ¿Hay Alguna Asociación?**.....136
Attila Bokor, Thomas M D'Hooghe
18. **Tecnología de Reproducción Asistida y Endometriosis**.....143
Anabel Salazar, Juan A Garcia-Velasco

Sección 5

Tratamiento Quirúrgico

19. **¿Qué es cirugía buena para pacientes con endometriosis?**.....153
Charles Chapron, Bruno Borghese, Dominique de Ziegler
20. **Riesgo de Recurrencia Después de Cirugía**160
Michelle Nisolle, P Nervo

Sección 6

Tratamientos Médicos Clásicos

21. **Píldoras Contraceptivas Orales (PCOs) para Tratamiento de Endometrosis**169
Juan Balasch
22. **Drogas Antiinflamatorias No Esteroideas**177
Tony G Zreik, Rana Skaf, Chakib M Ayoub
23. **Progestinas en el Tratamiento de Endometriosis**190
Edgardo Somigliana

24. Danazol en el Tratamiento Médico de Endometriosis	197
<i>Richard P Dickey</i>	
25. Agonistas y Antagonistas de la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LHRH) en el Tratamiento de Endometriosis	204
<i>Engel JB, A Schally</i>	
26. Hiperestimulación Ovárica Controlada en Pacientes con Endometriosis.....	214
<i>Eric S Surrey</i>	

Sección 7 Nuevos Tratamientos Médicos

27. Moderadores del Receptor de Progesterona en Endometriosis: Una nueva Opción Terapéutica	225
<i>Irving M Spitz, Ronald D Wiehle, Andre van As</i>	
28. Estatinas como Potencial Tratamiento Médico Novedoso de Endometriosis	235
<i>Anna Sokalska, Antoni J Duleba</i>	
29. Inhibidores de Aromatasa para Endometriosis	244
<i>Mohamed FM Mitwally, Robert F Casper</i>	
30. Terapias Botánicas	257
<i>Friedrich Wieser, Robert N Taylor</i>	
31. Agentes Antiangiogénicos en Endometriosis	266
<i>Edurne Novella-Maestre, Antonio Pellicer</i>	
32. Nueva Entrega de las Drogas Clásicas: Intrauterina o Intravaginal	277
<i>Felice Petraglia, Stefano Luisi</i>	

Sección 8 Futuras Tendencias

33. Nuevas Drogas en Proyecto	285
<i>David Smart, Marc Princivalle</i>	
34. Preservación de la Fertilidad en Mujeres con Endometriosis.....	293
<i>Jacques Donnez, Pascale Jadoul, Marie-Madeleine Dolmans, Jean Squifflet, Jean-Christophe Lousse</i>	
35. El Vínculo Entre la Endometriosis y el Cáncer.....	302
<i>Jose Schneider</i>	
36. Células Madre y Clonalidad en Endometriosis.....	308
<i>Caroline E Gargett, Sun-Wei Guo</i>	
37. Cuestionarios de Calidad de Vida.....	318
<i>Emile Darai, Charles Coutant, Marc Bazot, Gil Dubernard, Roman Rouzier, Marcos Ballester</i>	
Epílogo.....	325
<i>Mary Lou Ballweg</i>	
Indice	329

Introducción

“Aún si la endometriosis peritoneal surge de la implantación de tejido endometrial y tubal en la superficie del peritoneo, como creo que es, esto no prueba que todos los casos de tejido endometrial en el peritoneo surgen de esta fuente.”

—John A Sampson, 1927

En casi todos los libros de texto, la endometriosis es caracterizada como “*enigmática*”. Cada mujer, durante cada período menstrual muestra cierto grado de menstruación retrograda. Los desechos menstruales llegan a la cavidad peritoneal cada mes. Entonces, ¿Por qué no todas las mujeres desarrollan endometriosis? Después de todo, los fragmentos endometriales viables regurgitados son “tejido propio” y no deberían llevar a la activación del sistema inmune peritoneal. Sin embargo, es exactamente lo que sucede. Los macrófagos peritoneales son activados, los fragmentos menstruales son digeridos y la cavidad peritoneal es limpiada mes tras mes. Sólo si el reflujo menstrual es muy voluminoso, o si el sistema de defensa peritoneal es demasiado débil, se implantan los fragmentos en el revestimiento peritoneal y se desarrolla en endometriosis. ¿O no? En 1994 mientras revisaba la literatura en endometriosis oculta para la revista Reproducción Humana, usé el título “*La endometriosis no existe, todas las mujeres tienen endometriosis*”, para resaltar que aparte de las muchas lesiones visibles en campos puramente teóricos, muchas más lesiones invisibles pueden existir esperando a desarrollarse en endometriosis visible,¹ por lo tanto, depende de la definición que uses y la meticulosidad con lo que evalúes la cavidad pélvica para encontrar si la endometriosis ocurre frecuentemente, siempre o nunca.

Menstruación Retrograda de Fragmentos Endometriales Viables

¿En realidad qué es la endometriosis? Es así como siempre le llamamos a una enfermedad, aunque la endometriosis puede ser simplemente definida como la presencia de tejido endometrial que contiene tanto glándulas como estromas en localizaciones fuera de la cavidad uterina, la evidencia más reciente indica que para ser patológico tal tejido no debe estar siempre ahí, debe persistir y progresar.² La simple existencia de implantes sub peritoneales de tejido endometrial no implica una condición patológica como tal. Esto sugiere que su adherencia y la subsecuente invasión de la superficie del tejido peritoneal por los fragmentos de tejido endometrial revertidos es solo la primera fase en el desarrollo de la enfermedad. La fase dos consiste en el crecimiento posterior y proliferación de la endometriosis sembrada interactuando con el tejido peritoneal subyacente. Si la menstruación retrograda es un fenómeno universal en las mujeres,^{3,4} ¿por qué no todas las mujeres desarrollan endometriosis?¹ El enigma de la secuencia de eventos que llevan al desarrollo de implantes endometriales ectópicos y eventualmente a algunas mujeres a endometriosis, está siendo gradualmente desentrañado, este libro representa el estado del arte de nuestro conocimiento sobre endometriosis. Hemos ido más allá de los días de Karl Freiherr Von Rokitansky, a quien a menudo se le acredita como el primero en 1860 en describir la enfermedad,⁵ aunque Daniel Shroen en 1690, ya había mencionado úlceras típicas en la superficie de la vejiga, intestino y ligamento ancho que daban desarrollo a adherencia entre los órganos.⁶ El *magnum opus*, sin embargo, fue escrito por John Sampson, quien presentó en 1927 en su hermosamente ilustrado artículo de cuarenta y siete páginas “*La Endometriosis peritoneal es debido a la diseminación menstrual del tejido hacia la cavidad peritoneal*”⁷ su teoría del desarrollo de la endometriosis regurgitación-implantación, que es aún la teoría mayormente aceptada del desarrollo de la endometriosis: Fragmentos de tejido endometrial viables, refluyen durante la menstruación hacia las trompas de Falopio y hacia la cavidad abdominal, donde la primera línea de defensa, el sistema inmune peritoneal humoral y celular está en alerta. Una respuesta inflamatoria peritoneal local ocurre, el sistema inmune es activado y como resultado de segmentos de tejido fragmentados en restos de células, ocurre la fagocitosis y la subsecuente digestión de los macrófagos peritoneales hiperactivados. Si ocasionalmente uno o más fragmentos de tejido intacto

escapan de este sistema de recolección (por defectos innatos del sistema de defensa u otras razones), proseguirá la aposición, unión e invasión de la superficie peritoneal y permitirá el desarrollo de las lesiones endometriósicas localizadas subperitonealmente (aunque esto nunca se ha observado *en vivo*).⁸ Los fragmentos luego pueden crecer hasta un volumen de tejido crítico, de un milímetro cúbico. En este tamaño el oxígeno y los nutrientes pueden alcanzar el recién establecido implante por difusión; sin embargo, el crecimiento y la proliferación requieren del desarrollo de una nueva vasculatura por angiogénesis.^{9,10} Sólo después que se ha conectado al sistema vascular del huésped el implante podrá crecer más allá de un milímetro cúbico y tornarse visible a simple vista (por laparoscopia). De ahí que podamos entender la diferencia entre el *desorden* "implante endometriósico" y la *enfermedad* "endometriosis". Este nivel de tejido de un milímetro cúbico es esencial. Este es el máximo volumen de tejido que es posible que sobreviva solo con difusión y es al mismo momento el mínimo volumen de tejido identificable en laparoscopia. Al lidiar con la endometriosis clínica, por lo tanto debemos entender que aparte de las pocas lesiones visibles en la endometriosis temprana, docenas, o aún cientos de lesiones microscópicas invisibles existen que no son discernibles a simple vista, de hecho, patologías quirúrgicas de biopsias a ciegas de peritoneo normal visualmente de pacientes con endometriosis han demostrado un 14% de lesiones endometriósicas ocultas.¹¹⁻¹³ La figura correspondiente para biopsias en ciego de peritoneo normal en pacientes sin endometriosis es 6%. Por extrapolación, si en cada paciente estos autores hubiesen tomado 16 biopsias en vez de una sola, todas las mujeres con peritoneo aparentemente normal, tendrían evidencia de endometriosis.

¿Dónde estamos ahora?

Hasta el año 2009, el número de publicaciones en endometriosis ha crecido rápidamente de 119 por año en 1968 a 131 en 1978, 334 en 1988, 408 en 1998 y a 715 en el 2008. Todas han contribuido al mejor entendimiento de la enfermedad. Sabemos ahora que el endometrio viable alcanza la cavidad peritoneal durante menstruaciones, sabemos que activa el sistema inmune peritoneal y que provoca una respuesta inflamatoria. Lo siguiente que sabemos es que estos implantes endometriales microscópicos ocultos han sido encontrados submesotelialmente en peritoneo visualmente normal, aún en mujeres sin endometriosis identificable. La fase entre estos dos estados de desarrollo sin embargo aún se mantiene oscura. Sofisticados experimentos *in vitro*, sugieren que fragmentos endometriales en vez de células únicas, tienen la capacidad de remodelar el mesotelio y sobrepasar el revestimiento peritoneal. Es así como la endometriosis clínica puede iniciar. Pero esto representa solo una de las muchas teorías del desarrollo de la endometriosis. Algunas lesiones pueden no depender de la regurgitación menstrual e implantación de fragmentos endometriales. Más bien, pueden ser el resultado de metaplasia celómica, diferenciación del mesotelio, o de crecimiento tardío de residuos embrionarios. Factores epigenéticos y ambientales también juegan un papel importante. En este libro, expertos reconocidos internacionalmente en este campo, presentan sus puntos de vista sobre el desarrollo de la endometriosis, su fisiopatología, etiología y sintomatología, así como en los métodos más apropiados de proyección (biomarcadores), diagnóstico clínico y tratamiento.

Johannes LH Evers

Presidente, Sociedad Mundial de Endometriosis
Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología
Centro para la Medicina Reproductiva y Biología
GROW, Escuela de Oncología y Biología del Desarrollo
Maastricht University Medical Center
P.O. Box 5800
6202AZ Maastricht
The Netherlands

Referencias

1. Evers JL. Endometriosis does not exist; all women have endometriosis. *Hum Reprod* 1994;9:2206-09.
2. Holt VL, Weiss NS. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. *Epidemiology* 2000;11:654-59.
3. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:859-62.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
5. Von Rokitsansky K. Über uterusdrüsenneubildung. *Z Gesellsch Ärzte (Wien)* 1860; 16:577.
6. Shroen DC. *Disputatio inauguralis medica de ulceribus uteri*. Krebs publishers, Jena 1690, pp 6-17.
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422.
8. Redwine D. Is "microscopic" peritoneal endometriosis invisible? *Fertil Steril* 1988; 50:665.
9. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45-55.
10. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, De Goeij AF, Struijker Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 2001;16:627-31.
11. Murphy AA, Guzick DS, Rock JA. Microscopic peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1989;51:1072-74.
12. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1990;53:984-88.
13. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*. 1996;11:387-91.

Sección **1**

Epidemiología

Capítulo 1

Endometriosis - ¿Qué tan Grande es el Problema?

Introducción

Un problema es definido como “cualquier cosa, tema, persona, etc., con el cual es difícil de tratar” y “un plan de acción, cuestionamiento, etc., establecido para solucionarse”.¹ La endometriosis es ciertamente difícil de tratar y una solución para este enigma en particular no ha sido aún encontrada. Por lo tanto, esta enfermedad definitivamente califica como un problema.

*¿Pero qué tan grande es el problema de la endometriosis?
¿Y tiene éste solución?*

La endometriosis afecta un estimado de 10% de las mujeres en edad reproductiva, afectando entre 30 y 50% en mujeres con infertilidad y / o dolor.² Esto significa que aproximadamente 100 millones de mujeres alrededor del mundo durante la cúspide de sus vidas serán afectadas física, mental y socialmente por la enfermedad, potencialmente afectando su habilidad para finalizar sus estudios y mantener una carrera, afectando así también sus relaciones, actividades sociales y fertilidad. No hay cura.

Desde una perspectiva médica la endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera del útero, lo que induce una reacción inflamatoria crónica, predominantemente en mujeres en edad reproductiva, en todos los grupos étnicos y sociales.³

Desde una perspectiva femenina, sin embargo, la endometriosis es una enfermedad de muchas dolencias, que está rodeada por tabúes, mitos, diagnósticos tardíos, tratamientos de ensayo y error y falta de concientización, sobrepuesto en una amplia variedad de síntomas que encarnan una condición dura, frustrante y para algunas crónica. A estas mujeres se les da una sentencia de vida y están atrapadas por la endometriosis (**Figura 1-1**).

“En sus peores etapas, esta enfermedad afecta el bienestar de la paciente total y adversamente. Todo su



FIGURA 1-1: Atrapada por la endometriosis (Fuente © 2008 Fundación para la Investigación Mundial de la Endometriosis)

espíritu se quebranta, e inclusive vive en constante temor de más y peores síntomas...” Estas son las palabras de Louis Brotherson M.D, escritas en 1776,⁴ y estas palabras muy certeramente describen lo que muchas mujeres con endometriosis enfrentan hoy en día, 233 años después.

Desafortunadamente, muy poco ha cambiado en los últimos 200 años. Este es el problema!

Este problema de endometriosis se intensifica cuando recordamos que esta enfermedad no es solo un problema significativo para la mujer, sino que también de su familia, que tiene que enfrentar el impacto día a día.

El problema se extiende también al médico, quién tiene que luchar para ayudar a esta mujer a pelear contra los síntomas y restaurar la calidad de su vida, y en algunos

casos, la infertilidad debido a la falta de tratamientos eficaces; muchos de los cuales tienen efectos secundarios definitivos que comprometen la vida de la paciente.

En adición, desde una perspectiva social, la endometriosis representa un problema mayor, ya que el costo de la enfermedad se estima en más de 22 billones de dólares anuales solo en los Estados Unidos. Estos costos son considerablemente mayores a aquellos relacionados a la enfermedad de Crohn o a la migraña, enfermedades mucho mejor entendidas y socialmente reconocidas.⁵

De aquí que el problema de la endometriosis no puede ser ignorado desde ninguna perspectiva.

El problema de la Endometriosis

Endometriosis: Una Enfermedad de Muchas Dolencias

La endometriosis puede afectar a las mujeres en muchas diferentes maneras. Para algunas es dolor. Para algunas es infertilidad. Para algunas es una constelación de síntomas asociados que incluyen fatiga, fibromialgia, síndrome del colon irritable, comprometiendo la sexualidad, dolores pélvicos crónicos, alergias, cistitis intersticial, y una baja resistencia a las fiebres. Sin embargo, los síntomas pueden no siempre reflejar la extensión de la enfermedad,^{6,7} y establecer el diagnóstico de endometriosis en base a los síntomas solamente puede ser difícil porque la presentación es tan variable y hay considerable co-morbilidad.^{3,7}

Consecuentemente estos factores contribuyen a un retraso en el diagnóstico que varía de 4 a 12 años en diversos centros de salud entre el inicio de los síntomas y un diagnóstico definitivo, donde la infertilidad relacionada a la endometriosis es típicamente diagnosticada antes que los dolores relacionados a esta, y con una variación si la mujer ha sido tratada dentro del contexto de un centro de salud público o privado.⁸⁻¹¹

Retraso en el Diagnóstico

La pregunta de que si el retraso del diagnóstico de la endometriosis importa se ha presentado en años recientes y Ballard y colaboradores así lo dicen.¹¹ Ellos condujeron entrevistas semi-estructuradas donde mujeres grababan sus experiencias al ser diagnosticadas con endometriosis. En general, experiencias tempranas de dolor fueron raramente confiadas a amigos o familiares, en parte debido a pena o vergüenza, pero también porque estas mujeres no querían parecer débiles o incapaces de afrontar lo que ellas pensaban era normal, a pesar de los períodos de gran dolor. Consecuentemente, las mujeres no tienen ninguna

evidencia comparativa con otras mujeres para indicarles que sus síntomas necesitaban intervención médica y en su lugar, en muchas ocasiones, se alejaban de actividades sociales pasando tiempo en cama, e inclusive ingiriendo niveles potencialmente dañinos de analgésicos.

Esta normalización de síntomas, donde el dolor se ve o es percibido como parte de ser una mujer, significa que las mujeres tienden a considerar sus experiencias como normales, inclusive cuando estos períodos fuesen reconocidos como problemáticos y disruptivos en sus vidas.

Ellas se consideran con mala suerte antes que enfermas. Y si la madre sufrió de síntomas similares, esto tiende a que ellas se demoren más en buscar ayuda médica. A un nivel médico siempre se considerará que de alguna manera existe un retraso en el diagnóstico por la pura razón de que un diagnóstico definitivo requiere de una laparoscopia, un procedimiento invasivo. No obstante, Ballard mostró que el retraso en ser referidas del cuidado primario al secundario variaba de un mes a 22 años, donde la mayoría de las mujeres reportaban múltiples visitas a sus médicos primarios antes de ser referidas a un especialista. Las mujeres eran constantemente dadas de alta por su médico primario, quien también consideraba normales estos dolores.

Es claro de cualquier forma, que el retraso en el diagnóstico va en ambas vías, y en gran parte es debido a la falta de comunicación entre el paciente y el doctor. Si no existe una buena relación médico-paciente, confianza y tiempo para investigar, establecer un diagnóstico puede ser difícil porque los síntomas de endometriosis pueden ser unas de esas cosas de las que no nos permitimos hablar.

Tabúes

Hay muchas cosas que nosotros como seres humanos elegimos callar. Más frecuentemente porque nos avergüenzan. Tendríamos que cruzar barreras personales para conversar ciertos tópicos, y la endometriosis puede ser uno de ellos.

Dolores abdominales y / o sensación de hinchazón, sangrado menstrual irregular o excesivo, dolor durante las relaciones sexuales, dolor abdominal, náusea, diarrea, dolores de espalda, retención de orina, no son temas que se llevan a colación en un almuerzo dominical con tus amigos o familia, así tampoco en muchas otras ocasiones por la vergüenza. Inclusive tampoco con el doctor, por lo tanto, manteniéndose en silencio y desconocidas.

Además, en términos de obtener un diagnóstico de endometriosis, estos síntomas listados anteriormente juntos o en combinación con otros síntomas físicos, describen

un desorden social llamado desorden de somatización, de acuerdo a la Asociación Psiquiátrica Americana.¹²

Por lo tanto, es esencial evaluar el status psicológico de cada paciente. Puede ser muy dañino para una mujer que sus quejas de dolor, sean fácilmente dadas como un caso psicológico, porque las causas orgánicas de sus síntomas, no han sido identificadas debido a la persistente falta de conciencia de la combinación de la mayoría de los síntomas que indica que ella puede sufrir de endometriosis.

Tratamientos de Ensayo y Error

El problema de cómo lidiar con la endometriosis, sin embargo, no se limita al reconocimiento y el diagnóstico. Manejar la enfermedad es un gran problema! Habiendo obtenido ese potencialmente elusivo diagnóstico, el siguiente reto es encontrar un tratamiento que funcione. Sin cura, pacientes sintomáticos son típicamente tratados con analgésicos, hormonas, cirugía, reproducción asistida, terapias complementarias, o una combinación de éstas, con la meta de:

- 1-Tratar los síntomas
- 2-Prevenir recurrencias
- 3-Eliminar las lesiones endometriósicas

Los puntos 2 y 3 pueden ser intercambiables, dependiendo de la definición. Las definiciones sin embargo, significan menos para una mujer con endometriosis. Ellas quieren que se le alivien los síntomas.

Una cura, es por supuesto, el último objetivo, pero el tratamiento de los síntomas es más frecuentemente la realidad en la endometriosis. Como no se cuenta con mucha evidencia de terapias médicas para el tratamiento de la endometriosis, y como la tasa de éxito depende del cirujano,¹³ la falla en el tratamiento dentro de este campo es por consiguiente, muy común.

Luego del diagnóstico, muchas mujeres son sometidas a una montaña rusa de tratamientos de ensayo y error, con o sin efectos secundarios, y / o repetidas cirugías, con un impacto subsecuente en su calidad de vida.

La prevención y la cura permanecen esquivas. El problema de la endometriosis aún no tiene solución.

Soluciones Parciales: Cuidados de un Especialista, Comunicación y Estableciendo Expectativas

Mientras tanto, de cualquier forma, debemos ser prácticos. No tenemos una solución, pero debemos aplicar el conocimiento que tenemos hoy día. Combinados con un poco de sentido común: en adición a la cirugía y tratamientos médicos, los cuales pueden o no funcionar

en una población dada, el tratamiento efectivo de la enfermedad requiere de un tratamiento multidisciplinario, llevado a cabo dentro de un contexto especializado, donde las expectativas reales sean bien comunicadas y los practicantes estén preparados para pensar más allá.^{3,7}

Las mujeres con endometriosis necesitan aprender mecanismos para sobrellevar las cosas y considerar cambios en su estilo de vida, de manera que continúen su vida con la enfermedad, quien para muchas es a largo plazo y crónica. Esto no es ideal, sin embargo, puede ser una realidad en estos tiempos si ella no tiene acceso al cuidado de un especialista.

Recordarnos a nosotros mismos que el problema de cómo tratar la endometriosis no termina en el reconocimiento y diagnóstico solo; la incredulidad puede ser una emoción temprana sentida por las mujeres, seguida muy de cerca por un temor a lo desconocido, así como Brotherson lo describió en 1776.⁴

- Se detendrá alguna vez el dolor?
- Podrá ella tener hijos?
- Qué sucederá si ella no obtiene tratamiento?
- Empeoraré?
- Recurrirá la enfermedad?
- Llevará la enfermedad a una histerectomía?
- Llevará la endometriosis al cáncer?
- Le pasará la enfermedad a su hija?

La paciente puede temer a las pruebas y a los tratamientos, y experimentar ansiedad al tener que afrontar pruebas médicas a las cuales no está familiarizada, o a los procedimientos invasivos. Esta mujer se está adentrando a un nuevo mundo, donde tiene que navegar por la relación médico – paciente, las burocracias de los hospitales, y las compañías de seguros, a la vez teniendo que intentar mantener su vida diaria en orden, en un nivel personal y profesional, y afrontar con las interrupciones que esta enfermedad crónica conlleva. Negación, ansiedad, e impotencia son emociones que en este momento tienen que ser combatidas paralelamente con el dolor y / o la infertilidad.

Gomel en su escrito del 2007, resumió esto perfectamente: Los pacientes llegan frustrados con ellos mismos, con sus parejas y con el sistema de salud, habiendo perdido toda la confianza en sus médicos, como resultado de haber consultado a muchos sin la respuesta satisfactoria. La consulta inicial con muchos de estos pacientes, con quienes ha sido difícil la comunicación, puede ser también frustrante para el médico. Puede ser también importante entonces tomar el tiempo apropiado en la consulta inicial de pacientes con dolor pélvico crónico y adoptar un atento e interesante abordaje.⁷

El cuidado especializado temprano a través de atención muy cuidadosa puede llevar a las mujeres con endometriosis fuera de las montañas rusas, tabúes, de los ensayos-error, y de la falta de comunicación, y asegurarnos que obtengan ayuda temprana, a tiempo y especializada.

Así, cualquier practicante nunca debe dudar en buscar ayuda de colegas más experimentados o referir a la paciente a un centro que tenga la experiencia necesaria y ofrecerle todos los tratamientos disponibles en un contexto multidisciplinario que incluya cirugía endoscópica avanzada.^{3,7}

Esta referencia se convierte en crucial tan pronto que se defina que la cirugía es necesaria, ya que es bien aceptado que la primera cirugía es la más importante de toda. Así, la selección de un cirujano hábil es extremadamente importante. Cirugías inadecuadas o incompletas, donde por ejemplo la remoción de endometriosis no es llevada a cabo tras ser diagnosticada, acarreará cirugías futuras mucho más difícil y dificultará la recuperación de la paciente, además de hacer el trabajo del siguiente cirujano más complicado.

Cuidados de Especialistas / Centros de Excelencia

El término “Centros de Excelencia” se ha convertido en una frase muy utilizada en años recientes. Sin embargo, brindar tratamiento en solo una de las disciplinas requeridas para el debido manejo de la enfermedad, no constituye un “Centro de Excelencia”. Se requiere de un acercamiento integrado que incluya un equipo multidisciplinado, centrado en la mujer y el especialista en endometriosis (El equipo de toma de decisiones). Para asegurar la continuidad del cuidado que es tan importante para aquellas enfermedades persistentes, este equipo puede consistir de:

- Un Ginecólogo que no solo entienda medicina reproductiva, sino dolor pélvico crónico.
- Un equipo quirúrgico liderado por un Ginecólogo especializado y acreditado en cirugía de endometriosis, incluyendo cirujano de colon y urólogo.
- Especialistas en dolor.
- Enfermeras.
- Fisioterapeutas.
- Consejeros.
- Psicólogos/ Psiquiatras.
- Nutricionistas/ Dietistas.
- Organizaciones de apoyo al paciente.
- Practicantes no tradicionales.

...y probablemente muchos más (No excluyas a nadie).

Todos estos practicantes, con sus diferentes habilidades, pueden jugar un papel importante en proveer una

solución holística a las necesidades individuales de la mujer. La evaluación de la efectividad terapéutica, puede no recaer exclusivamente en los datos clínicos, sino incorporar medidas de resultados y deseo de explorar combinación de terapias. Si todos los eslabones del engranaje en este tratamiento son encontrados, la probabilidad de resultados positivos a largo plazo, será mayor.¹⁴

Comunicando y Estableciendo Expectativas Realistas

Tratar una enfermedad multidimensional tal como la endometriosis, es un reto para cualquier médico y la piedra angular de cualquier práctica, multidisciplinaria o no, es comunicar información y expectativas realistas. “Veremos qué pasa” es potencialmente la frase más dañina a la confianza del paciente,¹⁵ mientras a través de escuchar al paciente, comunicar en un lenguaje positivo, e involucrar a la mujer en decisiones acerca de su tratamiento, sus temores pueden ser aliviados, las expectativas ser más realistas y los resultados pueden mejorar consecuentemente.^{3,7}

La información es la piedra angular para que cualquier paciente entienda qué está pasando en su cuerpo y la capacita para tomar decisiones informadas acerca del cuidado de su salud. Solo la misma mujer puede decidir como ella valorará los beneficios y riesgos asociados con un tratamiento dado en algún momento y por lo tanto es crucial que ella tome parte en el proceso de tomas de decisiones, no solo en términos de investigación, sino en la elección de las opciones disponibles de tratamiento.^{3,7} Una paciente bien informada, es mucho más capaz de lidiar con los potenciales efectos secundarios que puedan ocurrir, como se mencionó arriba, el resentimiento y la frustración que muchas pacientes con enfermedad crónica desarrollan en el tiempo, resultan en una separación entre el manejo clínico y las expectativas de la paciente, los cuales pueden dejar a la mujer sin preparación para la posibilidad de recurrencia después del tratamiento. Es importante no perder esto del punto de vista.

Por ejemplo si a una paciente se le ha prometido una cura del 100% y ella encuentra que solo ha mejorado el 80% en la disminución de los síntomas, los resultados desde el punto de vista de esta paciente no fueron exitosos. Sin embargo, si se le ha comunicado a ella, que cualquier tratamiento dado puede solo darle el 75% o aun el 50% de mejoría que de hecho así es, entonces las expectativas han sido encontradas aún si este tratamiento no ha provisto un efecto curativo a largo plazo. Por lo tanto establecer expectativas realistas es vital, aunque puede ser difícil cuando se trata con alguien que necesita alivio del dolor o un bebe y lo quiere ya. Es apenas justo para la mujer dejarle saber cuáles son sus probabilidades.

Semi soluciones: Adaptarse y Vivir con una Enfermedad Crónica y hacer Frente a sus Tabúes

Tener un diagnóstico y por lo tanto un nombre para sus síntomas, le provee a la mujer un lenguaje con el cual se pueda discutir su condición y además le brinda acceso a apoyo social y legítima las ausencias a sus obligaciones sociales y del trabajo.

Sin embargo, después de muchos años que la endometriosis fue descrita por primera vez en la literatura, no hemos avanzado en términos de tratamientos satisfactorios. Para las mujeres con endometriosis, se convierte en primordial llegar a los términos para vivir con una enfermedad potencialmente crónica: Encarar la sentencia de dolor de por vida y/o de infertilidad que le han sido dados, pero esto en sí mismo brinda limitaciones que son para cualquiera un reto a enfrentar. Como una mujer con endometriosis expresó: “cuando eres saludable, tienes muchos sueños, cuando estás enfermo, tienes solo uno”.

En términos de hacer frente, a una mujer puede pedírsele una escala entre VAS de 1 a 10 (¿Qué tan severo es el dolor?), pero cuando se trata de enfrentarse con la enfermedad, puede ser más importante considerar como ella *funciona*. Preguntas que pueden ser incluidas:

- ¿Estoy mejorando con este tratamiento o no? y sino ¿Qué necesita cambiar?
- ¿Necesito hacer cambios en el estilo de vida para enfrentar la enfermedad?, de ser así, ¿Cuáles cambios?
- ¿Cuál es mi carga total de dolor?, ¿Qué tanto afecta mi habilidad para funcionar?
- Si mi habilidad para funcionar está afectada, necesito ajustar mis compromisos sociales y laborales? ¿Cómo lo hago?

Las respuestas a estas preguntas pueden asistirle a prepararse para enfrentar la enfermedad y para determinar cuáles ajustes ella necesita hacer con el objetivo de coexistir con la endometriosis como parte de su vida. Debido a que a ella no se le da la opción de si quiere tener o no endometriosis, esto no es necesariamente tan fácil de aceptar, pero para las mujeres con endometriosis, es necesario aceptar este proceso y últimamente encontrar una solución, que le permita aceptar que la endometriosis, pueda haberle limitado alguna de sus opciones en la vida, y que su vida tiene que ser llevada con estas limitaciones.

Sin embargo, esto nos regresa a los tabúes, debido a que vivir una vida de limitaciones nos expone a la sociedad y sus percepciones de qué es normal y qué no lo es y, lo que escogemos y nos atrevemos a hablar.

Reconociendo De Lo Que No Hablamos

Las dos enfermedades relacionadas principalmente con endometriosis son dolor y/o infertilidad. Pero para muchos éstos son exactamente los tópicos con los que no estamos cómodos hablando con nuestros amigos, amigos o aún familia.

Dolor

El dolor es un importante problema de salud pública en el mundo. De hecho el alivio del dolor y el sufrimiento ha sido el reto de la medicina desde tiempos inmemoriales; y a pesar de los enormes progresos durante los siglos, sigue siendo un desafío.⁷

“El dolor es el señor más terrible de la humanidad, peor que la muerte misma”, dijo Schweitzer.¹⁷ Muchas mujeres con endometriosis estarán de acuerdo con esto. Desafortunadamente, el dolor no es muy bien entendido o aceptado en la sociedad a menos que esté relacionado con una lesión físicamente visible: sentimos simpatía hacia una persona que se ha quebrado su brazo; vamos a preguntar sobre el proceso de curación, cuando el yeso se quita, y como está progresando la fisioterapia. Después de alguna seis a ocho semanas, la mujer puede reportar que su brazo es otra vez normal y todo el mundo da un suspiro de alivio. Una persona se enferma, obtiene tratamiento y se mejora.

Excepto que este no es siempre el caso con endometriosis. Además, debido a que la mayoría de las personas no son conscientes del dolor crónico, procesos de enfermedad persistente, o enfermedad “invisible”, las mujeres con endometriosis en gran medida tienen que enfrentarse solas a su enfermedad.

Enfrentarse solas a su enfermedad y hacer frente a sus propios desafíos, porque la endometriosis es dura de entender para otros.

Explicar la enfermedad, con su nombre difícil de pronunciar toma un grado de candor acerca de su cuerpo, que no toda mujer procesa. Esto requiere por lo menos alguna discusión de la anatomía y ciclos menstruales femeninos, los cuales pueden ser temas incómodos para el que explica y el que escucha.

Infertilidad

Para la endometriosis, la infertilidad relacionada es similar: los niños no son necesariamente un regalo. La falta de traer ese hijo muy deseado o nieto, puede provocar una pérdida de respeto de la familia, dando lugar a sentimientos de fracaso personal y desgracia.

Aún en las sociedades multi culturales de hoy puede ser difícil estar constantemente conscientes de los aspectos culturalmente personales que tienen lugar cuando la fertilidad se convierte en un problema.

Igual que el dolor la infertilidad no es un tópico fácilmente discutido en reuniones sociales, y por lo tanto puede convertirse en un sufrimiento personal y privado – un sufrimiento que es intangible, porque el sentido de pérdida de la pareja es invisible. No hay funeral, no hay cuerpo, no hay flores, no hay mensajes de condolencia, el dolor y pérdidas son invisibles y subsecuentemente difíciles para otros de entender. La pareja puede escoger no hablar acerca de sus sentimientos a la familia y amigos, y comenzar a evitar situaciones que les recuerden su infertilidad, incluyendo socializar con parejas que tienen hijos.¹⁸

Esta combinación de sufrimiento y la eterna espera de “tal vez el otro mes”, debe tenerse en mente y ser reconocida por los que tratan con parejas con endometriosis sub relacionada con la fertilidad, aún cuando dichas cuestiones no sean todavía discutidas socialmente y en una larga extensión permanecen en tabú en la sociedad de hoy.

Endometriosis el Camino a Seguir

Aquí es donde estamos en el 2009:

- Millones de mujeres hacen frente a la endometriosis, ya que hace estragos en sus vidas.
- La sociedad no reconoce ni hace frente a una enfermedad común femenina benigna a pesar de su impacto en la sociedad misma.
- La endometriosis sigue siendo un desafío para aquellos que buscan su tratamiento.

Cuando la enfermedad afecta a un estimado de 100 millones de mujeres en la flor de la vida, la meta debe ser un futuro en el cual la vida de ninguna mujer esté en riesgo de estar comprometida por endometriosis. De hecho un futuro en el que las hijas de estas mujeres no deben temer lo que el 10% de estas mujeres de esta generación han tenido que soportar.

Para lograr esto necesitamos estar de acuerdo con la visión de un futuro en el que a millones de mujeres no se les impide cumplir sus sueños de completar su educación, mantener una carrera y de tener hijos debido a una enfermedad que puede ser prevenida si solamente el financiamiento adecuado para la investigación estuviere disponible.

Para lograr esto deben cumplirse cuatro pasos:

- Existe mayor conciencia de endometriosis, sus síntomas, efectos y opciones de tratamiento.
- Todos los profesionales de la salud entiendan lo que es endometriosis, sus síntomas, efectos y opciones de tratamiento.
- Todas las mujeres tengan rápido acceso a diagnóstico a tiempo, tratamiento apropiado, cuidado y apoyo.
- La endometriosis sea de alta prioridad, con financiamiento apropiado para investigación.

Esto no puede pasar sin que todos los interesados colaboren: es decir, mujeres con endometriosis, médicos, científicos/investigadores, gobiernos e industria deben unirse.

Conclusión

El problema de endometriosis es sustancial y muy real: estamos tratando con una enfermedad multi-dimensional, la cual afecta un estimado de 100 millones de mujeres a través del globo. Para algunas de estas mujeres la endometriosis se convierte en una sentencia de vida de vivir con dolor o con infertilidad. Sus vidas, y las de sus familias están severamente comprometidas. Ese es un gran problema.

El problema que necesita ser resuelto es que conjuntamente necesitamos encontrar una manera de cuidar a las mujeres con endometriosis para salvaguardar nuestro futuro. En otras palabras: sin inversión significativa en la causa de la investigación es imposible salvaguardar ese futuro. Desarrollando tratamientos que actualmente trabajan para mujeres con endometriosis significa conservación de su fertilidad, calidad de vida mejorada y costos socio económicos reducidos y una vida sin dolor.

Hoy, el manejo efectivo de la enfermedad requiere un enfoque de tratamiento multi disciplinario llevado a cabo en un ambiente especializado en donde las expectativas realistas están bien comunicadas. Por ahora, mujeres con endometriosis también pueden tener que aprender habilidades para enfrentar y considerar los cambios de estilo de vida, a fin de crear una vida con una enfermedad que para muchos es de largo término y crónica.

Sin embargo, se dice que para todo problema hay una solución. Para la endometriosis esta solución sigue siendo difícil; pero a través de colaboración global, el establecimiento de prioridades y coordinación de investigación y una mente abierta e inquisitiva, ¡podemos llegar!

En conclusión: para resolver el problema de endometriosis necesitamos aplicar y coordinar todas nuestras facultades. El filósofo danés, Piet Hein, resumió esto perfectamente:

“Nuestras así llamadas limitaciones, yo creo que se aplican a facultades que no aplicamos. No descubrimos lo que no podemos lograr hasta que hagamos un esfuerzo de no tratar”.¹⁹

Animo a todos a:

- No limitarse a sí mismos.
- Aplicar todas sus facultades.
- Descubrir lo que pueden lograr.
- Hacer un esfuerzo para tratar -¡por favor!

Con dicho compromiso podemos desafiar el problema que es endometriosis y encontrar una solución para mejorar las vidas de los afectados por la enfermedad. Con dicho compromiso podemos liberar estas mujeres, y futuras generaciones de mujeres, de una sentencia de vida de pena.

Hasta que esto pase, sin embargo, la endometriosis seguirá siendo un problema innecesario para muchos millones de mujeres en el mundo.

Referencias

1. The Collins concise dictionary of the English language, 2nd edition. Glasgow, Williams Collins Sons & Co, 1988.
2. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett C, Giudice L, Montgomery GW, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci* 2009;16:335-46.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline on the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reprod* 2005; 20(10):2698-2704.
4. Brotherson L. *Dissertio medica inauguralis de utere inflammatione ejusdem*. Edinburgh, Balfour and Smellie, 1776:16-22.
5. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13:395-404.
6. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consooni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reprod* 2007;22(1):266-71.
7. Gomel V. Chronic pelvic pain: a challenge. *JMIG* 2007; 14:521-26.
8. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 1997;67(2):238-43.
9. Husby GK, Haugen RS and Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:649-53.
10. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS and Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18:4-9.
11. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(5):1296-301.
12. American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994:446-50.
13. Koninckx PR. Videoregistration of surgery should be used as a quality control. *JMIG* 2008; 15(2):248-53.
14. D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centers / networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Human Reprod* 2006;21(11): 2743-48.
15. Ogden J, Fuks K, Gardner M, Johnson S, McLean M, Martin P, Shah R. Doctors expressions of uncertainty and patient confidence. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):171-6.
16. Knapp V. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril* 1999;72(1):10-14.
17. Schweitzer A. *On the edge of the primeval forest*. New York, MacMillan, 1931.
18. Hummelshoj L, Bush D. Emotional aspects of endometriosis-related infertility. In: Allahbadia G, Merchant R, De Wilde RL, Verhoeven HC, eds. *Gynecological Endoscopy and Infertility*. India, Jaypee Brothers, 2005:400-03.
19. Piet Hein. *Collected Grooks II*. Copenhagen, Borgens Forlag A/S, 1973, ISBN 87-418-1090-92.

Capítulo 2

Epidemiología de la Endometriosis

Introducción

El acercamiento epidemiológico a la endometriosis es controversial ya que hay un número de problemas metodológicos que excluyen un análisis correcto. El primer problema se relaciona con el análisis, a saber esa endometriosis puede ser asintomática y por lo tanto su diagnóstico requiere la realización de una intervención operatoria (laparoscopia o laparotomía). Adicionalmente, el diagnóstico de endometriosis no está siempre basado en histología, y contrariamente, en un número de casos, en que parece normal el peritoneo, se revelan lesiones de endometriosis.

Limitando la definición del caso de endometriosis a la mujer con un diagnóstico laparoscópico puede introducir una selección negativa. Por ejemplo, es posible que pacientes con un acceso mayor a cuidado médico o con una endometriosis más avanzada o agresiva tengan más probabilidades de experimentar una laparoscopia investigativa.¹ Además, las mujeres con endometriosis cuyos síntomas son mejorados por tratamientos médicos de primera línea nunca podrán necesitar un diagnóstico invasivo, aunque confirmatorio.¹ Se ha sugerido que el diagnóstico de endometriosis debe requerir la presencia de síntomas, pero en el trabajo de diagnóstico de un grupo de pacientes con infertilidad hay mucha controversia en cuanto a la presencia de endometriosis mínima (o bien leve) en ausencia de distorsión anatómica. Significa que la infertilidad debe considerarse como causada por la endometriosis o como una infertilidad de causa no conocida.

Las poblaciones estudiadas también se diferencian ampliamente, extendiéndose desde mujeres infértiles, mujeres con dolor pélvico, mujeres experimentando esterilización de trompas, mujeres experimentando laparoscopias debido a diferentes razones no expuestas a embarazo.

Una detección negativa puede también existir ya que la perfección del examen difiere entre casos identificados durante una evaluación de infertilidad o síntomas pélvicos y controles que fueron declarados estar libres de endometriosis durante una esterilización de trompas u otro procedimiento quirúrgico no iniciado por síntomas.¹⁻³

Por lo tanto no es extraño que los reportes con relación a la epidemiología de la endometriosis muestren una amplia variación en tasas de frecuencia y reporten numerosas discrepancias.

Endometriosis en Modelos de Animales

La menstruación retrógrada se conoce que ocurre solamente en mujeres y en primates no humanos, y en algunas especies excepcionales, tales como el elefante arpa y el murciélago.⁴ El modelo animal estudiado más ampliamente para investigación de endometriosis es el mandril. La frecuencia de endometriosis espontánea en los mandriles en cautiverio es cerca de 20%, con la mayoría de los casos involucrando enfermedad mínima.⁵ La frecuencia de endometriosis se ha encontrado que aumenta al prolongar el tiempo de cautiverio. Parece indicar que la mayoría de los mandriles desarrollan algún grado de endometriosis si éstos son mantenidos en cautiverio lo suficiente con ciclos menstruales regulares y sin intervenir preñez.⁴

Frecuencia de la Endometriosis

Frecuencia Basada en Datos de Población

Clásicamente ha sido clamado que alrededor del 10% de las mujeres en la edad reproductiva tienen endometriosis, a pesar de que dicha afirmación carece de un antecedente sólido. La Endometriosis es la tercera causa líder de hospitalización ginecológica en los Estados Unidos.⁷ En un

estudio de inspección, 50% de las mujeres que reportaron endometriosis habían requerido descanso en cama por lo menos por un día debido a endometriosis en algún momento durante el pasado año, con promedio de número de días de descanso en cama siendo 17.8.⁸

Un estudio poblacional durante 1970 usando registros médicos sugirió una incidencia de enfermedad confirmada quirúrgicamente o patológicamente de 1.6% en mujeres blancas de edades 15-49.⁹ Similarmente, en un estudio basado en salidas de hospital, la endometriosis se encontró como el primer diagnóstico listado en 1.3 por 1000 salidas en mujeres con edades de 16 a 44.¹⁰ En Noruega, la frecuencia de endometriosis fue investigada por medio de un cuestionario el cual fue enviado a todas las habitantes femeninas de un área geográfica nacidas entre 1950 y 1952. La prevalencia de endometriosis fue de 2.0% y la incidencia anual fue menor de 0.3%.¹¹ El riesgo de padecer endometriosis a lo largo de la vida fue calculado ser de 2.2%.¹¹

Prevalencia de Endometriosis en Poblaciones Seleccionadas

Prevalencia en Mujeres que se Someten a Laparoscopia debido a infertilidad (Tabla 2-1)

En los 52 diferentes reportes que analizamos, el rango de prevalencia de la endometriosis dentro de poblaciones infértiles va desde 2.1% a 77.1% (Tabla 2-1). Si los 22,904 casos son analizados conjuntamente, resultará 26.13% de prevalencia. Un solo estimado de prevalencia para la totalidad del grupo fértil o infértil sería muy simplista.¹²

Muchas de estas diferencias son probablemente debidas diferentes accesos a laparoscopia (indicaciones, desarrollo previo, disponibilidad general de tratamientos de infertilidad). La prevalencia aumenta con el año de publicación y disminuye con el tamaño de la muestra.¹²

Prevalencia en Mujeres que se Someten a Laparoscopia debido a Dolor Pélvico (Tabla 2-2)

Entre las mujeres admitidas a un hospital debido a dolor pélvico, la prevalencia de la endometriosis va desde 2.15 a 83.6%. Si los 6815 casos de estos reportes son analizados conjuntamente, resultaría 17.74% (1209 / 6815) de prevalencia.

En un análisis reciente se ha demostrado que la frecuencia de reportar endometriosis en mujeres con dolor pélvico no estuvo influenciada por el año de publicación.¹³

Tabla 2-1: Preponderancia de endometriosis en mujeres infértiles (adaptación de Eskenazi y Warner, 1997 y Guo y Wang, 2006)

Preponderancia estimada de endometriosis en mujeres infértiles sometidas a laparoscopia: resumen literario			
Autor	Año	Población	%
Fear	1968	27	3.7
Peterson	1970	204	33.3
Duignan	1972	675	7.7
Pent	1972	22	4.5
Liston	1972	197	5.6
Blunt	1972	41	21.95
Kleppinger	1974	27	25.9
Cohen	1976	1,380	23.2
Goldenberg	1976	112	25.9
Hasson	1976	66	22.7
Drake	1980	38	48
Strathy	1982	100	21
Cameron	1982	300	20
Musich	1982	182	34.6
Strathy	1982	100	21
Nordenskjold	1983	433	16
Stillman	1984	377	38.7
Moeloek	1984	199	49.7
Berger	1986	50	40
Cramer	1986	576	38.7
Cramer	1986	233	16.3
Cramer	1986	370	10
Cramer	1986	211	19.9
Cramer	1986	212	26.9
Cramer	1986	278	14
Sarram	1986	200	15.5
Chang	1987	2,053	2.1
Federici	1988	2,055	7.9
Dunphy	1989	731	22.3
Filer	1989	498	20.3
Singh	1989	91	16.5
Mahmood	1989	490	20.6
Cornillie	1990	105	77.1
Koninckx	1991	416	68
Rawson	1991	5	60
Mahmood	1991	654	21
Fedele	1992	545	38.5
Arumugam	1992	202	51
Waller	1993	174	20.7
Forman	1993	104	38.5
Beral	1994	1,750	11.08
Grupo Italiano	1994	660	29.5
El-Yahia	1994	130	27.7
Ajossa	1994	59	30.5
Matorras	1995	602	28.9
Woodworth	1995	165	39.4
Balasz	1996	52	50
Corson	2000	100	43
Matorras	2001	750	34.5
Hemmings	2004	2,777	55
Calhaz-Jorge	2004	1079	47.08
Nakawama	2007	47	44.68
Preponderancia total: 26.13 % (5985/22,904)			

Tabla 2-2: Preponderancia de endometriosis en dolor pélvico (adaptación de Eskenazi y Warner, 1997 y Guo y Wang, 2006)

Preponderancia estimada de endometriosis en mujeres sometidas a laparoscopia debido a dolor pélvico: resumen literario			
Autor	Año	Población	%
Fear	1968	23	21.73
Blunt	1972	41	21.95
Liston	1972	134	4.47
Duignan	1972	180	7.22
Pent	1972	38	18.42
Lundberg	1973	91	14.28
Frangenheim	1974	302	27.48
Talbot	1974	85	21.17
Kleppinger	1974	28	7.14
Hasson	1976	120	12
Renaer	1981	108	20.37
Kresch	1984	100	32
Rosenthal	1984	60	16.66
Levitan	1985	186	2.15
Rapkin	1986	100	7.20
Bahary	1987	130	5.38
Vercellini	1989	126	32.53
Cornillie	1990	60	81.66
Longstreth	1990	76	19.73
Mahmood	1991	156	15
Rawson	1991	14	42.85
Peters	1991	49	8.16
Konincks	1991	170	70.58
Ajossa	1994	40	45
Grupo Italiano	1994	409	45.23
Taskin	1996	96	83.6
Balasch	1996	18	44.44
Ling	1999	95	82.10
Hemmings	2004	358	46
Rawson	1991	8	50
Sangi	1995	3,384	3.7
Balasch	1996	30	43.3
Preponderancia total: 17.74% (1209/6815)			

Prevalencia en Mujeres que se Someten a Laparoscopia debido a Esterilización de Trompas (Tabla 2-3)

Entre las mujeres que buscan esterilización de trompas, la prevalencia reportada de endometriosis va desde 1.4% a 50%. Si los 9,811 casos de los 16 reportes fueron analizados conjuntamente, resultaría 5.68% (558/9,811) de prevalencia, con valores extremos que van desde 1.4% a 50%.

Endometriosis y Enfermedades Autoinmunes

Se ha reportado que la frecuencia de enfermedades autoinmunes entre miembros de la Asociación de Endometriosis quienes respondieron a un cuestionario enviado por correo fue mucho mayor que el esperado de conformidad con los datos de Censo.¹⁴ Cuando los registros médicos de pacientes con endometriosis fueron revisados se encontraron frecuencias similares de lupus

Tabla 2-3: Preponderancia de endometriosis en mujeres esterilizadas (adaptación de Eskenazi y Warner, 1997 y Guo y Wang, 2006)

Preponderancia estimada de endometriosis en mujeres esterilizadas: resumen literario			
Autor	Año	Población	%
Hasson	1976	296	1.4
Drake	1980	43	4.7
Strathy	1982	200	2
Kirshon	1989	566	7.4
Drake	1980	43	5
Kresch	1984	50	16
Liu	1986	75	43
Moen	1987	108	18
Wheeler	1989	3,060	1.6
Trimbos	1990	200	2.5
Moen	1991	107	22.4
Mahmood	1991	598	6
Rawson	1991	8	50
Sangi	1995	3,384	3.7
Balasch	1996	30	43.3
Hemmings	2004	1043	18
Preponderancia total: 5.68% (558/9,811)			

eritematoso sistémico (LES) y de Síndrome de Sjögren, comparados con mujeres sin endometriosis. Similarmente, cuando los registros médicos de pacientes con LES y Sjögren fueron revisados, una frecuencia similar de endometriosis se encontró comparada con mujeres sin estas enfermedades autoinmunes.¹⁵ Estas diferencias son probablemente debidas a una tendencia de selección (pacientes con endometriosis recurrente son propensos a ser miembros de asociación de pacientes y a responder a la entrevista, especialmente si sufren de una enfermedad severa concomitante).

Endometriosis después de la Menopausia

A pesar de que la endometriosis es diagnosticada casi siempre exclusivamente durante la vida reproductiva, los casos antes de menarquía o después de menopausia no son excepcionales.^{16,17} En una inspección de 601 casos

Tabla 2-4: Preponderancia de endometriosis en diferentes etapas en mujeres no expuestas a espermatozoa y mujeres infértiles con parejas con esperma normal (De Matorras et al, 2001)

	Mujeres no expuestas a espermatozoa (n=150) (%)	Mujeres infértiles con parejas con esperma (n=750) (%)
Etapas I	26	19.3
Etapas II	3.3	5.7
Etapas III	1.3	3.1
Etapas IV	1.3	8.4
Endometriosis (total)	32	34

patológicos de endometriosis confirmados, 9% fueron encontrados en mujeres mayores de 50 (2,9% en mujeres mayores de 55).¹⁷

Prevalencia en Poblaciones No Seleccionadas (Tabla 2-4)

Desde un punto de vista práctico es importante elucidar la relación entre hallazgos de endometriosis y síntomas de mujeres. Es bien conocido que un número de mujeres con endometriosis no tienen síntomas y, controverialmente, no se encontraron anomalías patológicas en un número de casos de infertilidad o dolor pélvico. A pesar de que es tentador establecer una relación causal entre los síntomas y hallazgos de endometriosis, esto no es necesariamente cierto, especialmente en endometriosis leves mínimas. Por lo tanto sería de interés determinar la prevalencia de endometriosis en mujeres asintomáticas, pero sujetas al mismo protocolo de diagnóstico que mujeres "sintomáticas". Tal estudio no había sido conducido hasta recientemente, principalmente debido a las restricciones éticas (realizando una laparoscopia en una mujer "saludable") y limitaciones operativas. Generalmente se siente que el conocimiento acerca de la epidemiología de endometriosis es obstaculizado por la imposibilidad de diagnosticar esta enfermedad en la población general.

Hemos reportado una prevalencia muy alta de endometriosis en una población simulando la población

normal sin niños.¹⁸ Estudiamos 150 mujeres que no podían concebir debido a que no habían sido previamente expuestas a espermatozoides (la mayoría debido a que tenían un compañero sin espermatozoides), quienes se sometieron a inseminación artificial con un donante de espermatozoides (IAD). El grupo control consistió de 750 mujeres de grupos infértiles en los cuales el hombre tenía un espermatozoides normal. Todas estuvieron sujetas a laparoscopia diagnóstica como parte de nuestro desarrollo sistemático antes de someterse a la inseminación artificial (AID). La prevalencia de la endometriosis fue similar (32% y 34.5%) en mujeres no expuestas a espermatozoides y en los controles. La prevalencia de endometriosis grado I era también similar en ambos grupos (26% y 19.3%). Sin embargo, había una tendencia significativa hacia estados más avanzados de endometriosis en mujeres infértiles (grado II 3.3% vs 5.7%; grado III 1.3% vs 3.1% y grado IV 1.3% vs 6.4%). Entonces, la endometriosis grado I no fue más común en mujeres infértiles que en mujeres no seleccionadas, mientras que etapas II-IV eran más frecuentes en mujeres infértiles. Se concluyó que considerar una relación entre endometriosis grado I e infertilidad parece no probable, pero la relación entre etapas II a IV e infertilidad parecen posibles.

Otras prevalencias reportadas en diferentes poblaciones establecidas se muestran en la **Tabla 2-5**.

Tabla 2-5: Preponderancia de endometriosis en distintos grupos de la población

Preponderancia estimada de endometriosis en distintos grupos de la población: resumen literario				
Autor	Año	Número de personas	Grupo	%
Houston	1987	31,703	Mujeres blancas en edad reproductiva (15 -49 años) en Rochester, Minnesota, durante 1970 - 1979	1.22
Mahmood	1991	134	Mujeres pre-menopausicas, sometidas a hysterectomía abdominal por sangramiento disfuncional en UK	25
Vessey	1993	17,032	Mujeres que atendieron a clínicas de planificación familiar, con seguimiento de hasta 23 años, en Inglaterra y Escocia	1.83
Moen	1997	4,034	Mujeres Noruegas de 40 a 42 años. Estudio cruzado en conexión con un programa de seguimiento cardiovascular	2
Matorras	2001	150	Mujeres Españolas que no pueden concebir por no haber estado expuestas a espermatozoa, sometidas a inseminación artificial	32.0
Hemmings	2004	2,777	Diez instituciones clínicas en el área de Montreal. Mujeres quienes pasaron por cirugía entre Enero de 1998 y Julio de 2002	32.04
Missmer	2004	116.678	Mujeres Estadounidenses, Estudio de Salud a Enfermeras II con 10 años de seguimiento	1.47
Missmer	2006	379,422	Mujeres Estadounidenses, Estudio de Salud a Enfermeras II con 10 años de seguimiento	0.29
Mirkin	2007	4x10 ⁶	Mujeres Estadounidenses, base de datos de compañía aseguradora, 1999-2003	0.7
Flores	2008	1,193	Mujeres Portorriqueñas, Cuestionarios	4

¿Es Endometriosis siempre una Enfermedad?

Algunos autores hacen una distinción entre dos diferentes entidades: endometriosis – enfermedad y la endometriosis fisiológica o “endometriosis no-enfermedad.”¹⁹ La “endometriosis no-enfermedad” aparecerá en la mayoría de las mujeres en alguna etapa durante su vida reproductiva.

Se ha sugerido que la definición de endometriosis debe incluir no solamente el criterio histológico (glándulas endometriales fuera de la cavidad uterina) sino también la presencia de síntomas. Entonces, solamente las mujeres con síntomas y focos de endometriosis histológicamente confirmados deben ser consideradas como que tienen endometriosis. Este enfoque también provoca importantes problemas metodológicos, especialmente referente a la relación con infertilidad. Es bien conocido que la endometriosis es común en mujeres infértiles, pero es difícil determinar si en casos con endometriosis mínima y factores de infertilidad no adicionales la infertilidad es causada por la endometriosis o el caso debe ser considerado como una infertilidad de causa no conocida.

A pesar de que la confirmación microscópica de endometriosis es conveniente, dicho criterio puede depender de la intención del cirujano y su capacidad para eliminar lesiones, lo mismo que la interpretación del patólogo de los hallazgos histológicos.²⁰ Por otra parte este método diagnóstico no considera que un gran número de casos fueran lesiones muy pequeñas y difíciles de eliminar para dar un diagnóstico confirmatorio de endometriosis. Finalmente, la generalización de estudios basados solo en histología para el diagnóstico de endometriosis es altamente cuestionable.²⁰

Algunos autores han sugerido que la endometriosis debe ser definida no solamente por la presencia de endometrio ectópico sino mediante evidencia de que las lesiones están activas celularmente o incluso han afectado la fisiología normal.¹ Ejemplos de actividad celular o efecto fisiológico puede incluir evidencia de que las lesiones son profundas (5mm), manifestadas como endometriomas de ovario, o están asociadas con adherencias pélvicas no atribuibles a otras causas.¹

Otros autores han sugerido que ya que la endometriosis mínimas y leves son asintomáticas en un gran número de casos, los estudios epidemiológicos deben ser dirigidos solamente a endometriosis avanzada, las cuales son usualmente sintomáticas.

Una descripción del grado de endometriosis es obligatoria para un mejor entendimiento de los reportes epidemiológicos. Entonces, a pesar de que una alta frecuencia de endometriosis puede ser reportada en Poblaciones

Tabla 2-6: Factores de Riesgo en endometriosis (Adaptado de Missmer et al, 2003)

Resumen de factores de riesgo para la endometriosis	
Factor de riesgo	Dirección y consistencia de efecto
Factores menstruales y reproductivos	
Menarquia a temprana edad	↑↑, consistente
Duración corta del ciclo menstrual	↑↑, consistente
Volumen menstrual pesado	↑, estudios limitados
Duración irregular del ciclo menstrual	–, inconsistente
Uso de tampones	–, inconsistente
Uso de contraceptivos orales	–, inconsistente
Mayor paridad	↓↓, consistente
Lactancia	↓↓, estudio limitado
Hábitos y cuerpo	
Mayor altura	↑, inconsistente
Mayor peso	↓↓, inconsistente
Mayor índice de masa corporal	↓, consistente
Mayor relación entre cintura y cadera	↓↓, estudio limitado
Cabello Rojo	↑, inconsistente
Raza blanca	–, inconsistente
Mujeres afroamericanas	↓, consistente
Estilo de vida y factores ambientales	
Ejercicio regular	↓, estudio limitado
Fuma cigarrillos	↓, inconsistente
Uso de alcohol	↑, estudio limitado
Consumo de cafeína	↑, estudio limitado
Exposición a PCB y dioxina	↑, consistente en primates pero inconsistente en mujeres
Comorbidad en desórdenes inmunes	
Diagnóstico con un desorden autoinmune	↑, inconsistente
Las flechas indican la magnitud aproximada de la relación: ↑, leve a moderado incremento de riesgo; ↑↑, moderado a gran incremento de riesgo; ↓, leve a moderado decremento de riesgo; ↓↓ de moderado a gran decremento de riesgo; ----- no hay asociación.	

“normales”, la mayoría de los casos corresponden a etapas I y II. Hemmings et al ha reportado que en sus series la enfermedad era etapas III y IV en 30.7% de pacientes con histerectomía, y 23% teniendo laparoscopia, pero solamente en 3.7% de los casos de ligadura de trompas o reanastomosis.²⁰

Factores de Riesgo (Tabla 2-6)

Las consideraciones antes mencionadas con relación a las limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la endometriosis son también válidas con relación a la investigación de los factores de riesgo. No es por lo tanto sorpresa que un número de discrepancias existan entre los diferentes reportes en esta área.

Los parámetros que son más consistentemente reportados como factores de riesgo para la endometriosis son

los relacionados con factores menstruales y reproductivos. El riesgo de endometriosis parece ser mayor en la presencia de factores asociados con aumento de exposición a la menstruación, tales como menarquía temprana, longitud del ciclo menstrual más corto, duración más larga del flujo, volumen menstrual mayor, y paridad reducida.^{1,3,6} También ha sido reportado que un tiempo de vida reducido de lactación es un factor de riesgo para la endometriosis.

Una predisposición genética a la endometriosis ha sido respaldada por la alta concordancia de la enfermedad entre gemelos idénticos. Una predisposición familiar con una no clara herencia Mendeliana, con rasgos poligénicos multifactoriales, ha sido investigada en la endometriosis severa. De cualquier manera, este tema será extensivamente cubierto en otro capítulo en este libro.

Asociaciones inversas débiles entre endometriosis y peso e índice de masa corporal han sido encontradas.^{2,21} Se ha especulado que esto puede estar relacionado con un aumento de tasa de ciclos anovulatorios, ciclos menstruales irregulares o anomalías en el metabolismo andrógeno.

Factores de estilo de vida, tales como fumar, ejercicio y consumo de alcohol y cafeína también han estado relacionados la endometriosis.^{3,21} El fumar ha sido encontrado estar inversamente relacionado con la endometriosis, pero otros no han encontrado esta asociación.²² También se ha reportado que tal relación inversa está presente solamente en mujeres infértiles.¹⁶ Ejercitarse más de cuatro horas por semana ha sido reportado que reduce el riesgo de endometriosis.^{2,23} El mecanismo supuesto es la reducción de niveles de estrógeno.

Factores Ambientales

La exposición a bifenilos policlorados (PCB) y dioxina ha estado asociado con endometriosis en monos rhesus, pero los estudios en humanos son controversiales.²⁴ Por otra parte, el fumar, que parece estar asociado con una reducción en el riesgo de endometriosis, es una fuente de dioxina.

Aumento de la Frecuencia de Endometriosis

Parece que hay un aumento de la frecuencia al reportar la endometriosis, a pesar de que no está claro si esto corresponde a un verdadero aumento en la ocurrencia de endometriosis ("endometriosis epidémica") o por un

aumento en el diagnóstico y conciencia: más disponibilidad de laparoscopia, mejoramiento en los sistemas y técnicas de laparoscopia, diagnóstico de formas clásicas y formas atípicas, mejor selección de pacientes debido al progreso en ecografía, etc.

Para algunos autores, sin embargo, el aumento en dioxina y algunos de los cambios antes mencionados en estilos de vida y patrones reproductivos pueden ser responsables por un aumento genuino en la incidencia de endometriosis.

En dos recientes meta-análisis se reportó que entre mujeres infértiles y en mujeres previamente fértiles había un aumento progresivo en la prevalencia de endometriosis, pero no en los casos de dolor pélvico.

Referencias

1. Missmer S, Cramer D. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30:1-19.
2. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-74.
3. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Ramón O, Gutierrez de Terán G, Rodríguez-Escudero FJ. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-8.
4. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 84-88.
5. D'Hooghe TM, Bamba CS, Cornillie FJ, Isahakia M, Koninckx PR. Prevalence and laparoscopic appearance of spontaneous endometriosis in the baboon. *Biol Reprod* 1991; 45: 411-16.
6. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
7. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 764-69.
8. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996; 86: 195-99.
9. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959-69.
10. National Center for Health Statistics. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. *Vital Health Stat* 1997;132:1-113.
11. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76: 559-62.
12. Guo SW, Wang Y. Sources in heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertil Steril* 2006; 85: 1584-95.

13. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:121-30.
14. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
15. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, Expósito A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2007;16:736-40.
16. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, antropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
17. Elorriaga MA, Rodríguez F, Matorras R, Prieto B, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Postmenopausal endometriosis: a not exceptional condition. *Obst Ginecol Españ* 2000;9: 45-48.
18. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Etxanojauregui A, Neyro JL, Elorriaga MA et al. Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76: 923-28.
19. Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 1994;9:2202-05.
20. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, Gosselin D. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81:1513-21.
21. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *J Am Med Assoc* 1986; 255: 1904-08.
22. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-92.
23. Bérubé S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Epidemiology* 1998;9:504-10.
24. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433-41.

Sección 2

**Patogénesis de
la Enfermedad**

Capítulo 3

Implantación o Metaplasia: Qué tipo de Enfermedad?

Introducción

Por más de 70 años, varias teorías han sido promulgadas para explicar la patogénesis de la endometriosis. Estas teorías incluían la teoría de inducción, la teoría de metaplasia celómica, la teoría de restos embrionarios.¹ A pesar de que algunas de estas teorías no han sido completamente abandonadas, en el presente, la menstruación retrógrada está considerada el *primum movens* responsable por el desarrollo de la enfermedad, por lo menos en su forma de implantes peritoneales.² Por lo tanto, hay un consenso general con relación a la génesis de lesiones peritoneales que serán atribuidas a la supervivencia, adhesión, proliferación, invasión y vascularización de tejido endometrial regurgitado a través de las trompas de Falopio durante la menstruación, una idea que se refiere como “teoría de implantación”.³ A la inversa, la patogénesis de la endometriosis del ovario y de otras formas específicas de endometriosis profunda todavía es controversial.⁴ Entonces, actualmente, una de las principales fuentes de debate es si las diferentes formas de la enfermedad tienen una única etiología común o a la inversa, representan tres entidades separadas con diferentes patogénesis.

Teoría de Implantación

El mecanismo de histogénesis referido como teoría de implantación o teoría Sampson sugiere que las lesiones endometriósicas resultarán del reflujo de tejido endometrial viable a través de las trompas de Falopio e implantes en la superficie peritoneal u órganos pélvicos.⁵ Existe evidencia sustancial para apoyar esta hipótesis (**Tabla 3-1**): (1) células endometriales viables han sido demostradas en los residuales menstruales y fluido peritoneal; (2) el endometrio puede ser implantado experimentalmente y crece dentro de la cavidad peritoneal; (3) todas las mujeres tienen algún grado de menstruación retrógrada;

Tabla 3-1: Evidencia que apoya la teoría de Implantación

- Células viables provenientes del flujo menstrual y peritoneal
- Las células endometriales pueden crecer en la cavidad peritoneal
- El fenómeno casi universal de la menstruación retrógrada
- Asociación de la endometriosis con la obstrucción del flujo menstrual
- Deposición transtubal, linfática, hematológica o iatrogénica

(4) hay una asociación entre flujo menstrual obstruido y endometriosis.⁵ La diseminación transtubárica parece ser la ruta más común de diseminación a distancia, a pesar de que algunas otras rutas de diseminación de células endometriales trasplantadas han sido observadas, incluyendo canales linfáticos y vasculares y deposición iatrogénica.⁵ De acuerdo a quienes respaldan esta teoría, la patogénesis de todas las formas de endometriosis y no solo de las lesiones peritoneales, tiene que estar basada en la implantación de fragmentos endometriales regurgitados en la cavidad peritoneal con menstruos retrógrados.

“Teoría de la Metaplasia” y las Diferentes Entidades de la Enfermedad

De acuerdo a algunos autores, la endometriosis peritoneal, endometriosis del ovario y endometriosis del tabique recto vaginal, deben ser considerados como tres entidades separadas con diferentes patogénesis⁶ (**Tabla 3-2**). Tres diferentes modelos han sido propuestos para explicar la patogénesis de la endometriosis típica ovárica. Es muy intrigante observar que desde 1919, cada una de estas teorías ha sido repetitivamente propuesta por diferentes investigadores quienes la sustentaron con argumentos diferentes y novedosos. Esto desafortunadamente da una idea de la complejidad de la enfermedad y el progreso limitado hecho en términos de encontrar su causa exacta.⁴

Tabla 3-2: Evidencia que soporta la teoría de la metaplasia

- Enfermedad peritoneal: potencial metaplastico de mesotelio pélvico
- Endometriosis ovárica
 - Invaginación de la corteza
 - Metaplasia de epitelio coelómico
- Nódulos recto vaginales
 - Metaplasia de restos müllerianos en las glándulas endometrióticas
 - Infiltración secundaria de endometriosis peritoneal de la bolsa de Douglas

La formación de *quistes de chocolate* típicos puede deberse a:

- Inversión e invaginación progresiva de la corteza ovárica después de la acumulación de restos menstruales derivados del sangrado de implantes superficiales de endometrio, los cuales están localizados en la superficie ovárica y adheridos al peritoneo;
- La relación secundaria de quistes ováricos funcionales mediante implantes endometriales localizados en la superficie ovárica;
- Metaplasia del epitelio coelómico cubriendo el ovario.

La primera demostración a favor de la primera hipótesis fue por Hughedson quien, realizando secciones de ovarios que contenían un endometrioma, reportó que el primer momento en la formación del 90% de los quistes de chocolate típicos estaría representado por la implantación de tejido regurgitado endometrial sobre la superficie ovárica y adhesión subsiguiente al peritoneo pélvico. La mayoría de los endometriomas se formarán mediante invaginación de la corteza después de la acumulación de restos menstruales de el sangrado de esta superficie de implantes endometriales adherentes al peritoneo. Brosens et al., basado en ovarioscopia y en biopsias in situ, confirmó que los implantes endometriales activos están localizados en el sitio de la inversión de quistes.⁴

La teoría original de Sampson relativa a un posible rol de folículos ováricos en la patogénesis de quistes de endometrio ha sido después apoyada por Nezhat et al, quien observó que algunos endometriomas grandes tenían características histológicas de quistes ováricos lúteos o foliculares.⁴ Más recientemente, Jain y Dalton mostraron, mediante rastreo transvaginal en serie de folículos ováricos, que un quiste de chocolate puede desarrollarse de un folículo ovárico.⁴ En cada uno de los casos reportados por estos autores, el diagnóstico fue confirmado exitosamente laparoscópicamente. Datos biológicos demostrando la capacidad de fluido folicular para estimular el crecimiento de células del endometrio respaldan este modelo etiopatogénico. Bahtiyar et al,

reportó que el fluido folicular de pacientes con endometriosis podría inducir un aumento de la proliferación de células cuando era comparado con fluido folicular de mujeres sin la enfermedad.⁴ En un estudio subsiguiente, nuestro grupo demostró que a pesar de que los fluidos peritoneales y foliculares podían estimular el crecimiento de las células endometriales y endometrióticas in vitro, este efecto era mucho más evidente usando fluido folicular que, por lo tanto representaría un ambiente extremadamente favorable para la proliferación celular. Este fluido folicular mediado por inducción de crecimiento de células endometriales no puede ser meramente debido a hormonas esteroides ya que el medio de control usado en este estudio contenía una concentración de hormonas similares a las presentes en los fluidos foliculares probados.⁷

Por otra parte, algunos son los argumentos a favor de la hipótesis que el mesotelio que cubre el ovario puede invaginar a la corteza ovárica formando inclusiones mesoteliales y que la metaplasia celómica de estas inclusiones epiteliales invaginadas puede ser responsable por la formación de los endometriomas.⁶ Esta hipótesis está basada sobre el potencial metaplásico del mesotelio pélvico y los argumentos a favor son:

- Presencia de invaginaciones epiteliales entre tejido endometrial ectópico;
- Los endometriomas han sido descritos en pacientes con el síndrome Rokitansky-Kuster-Hauser, quienes no tienen útero y, por lo tanto, no tienen menstruación retrógrada;
- 12% de los endometriomas no están fijados en el amplio ligamento y la teoría de Hughedson no puede explicar la formación de los endometriomas en estos casos;
- No es inusual encontrar endometriomas multiloculares que no puedan ser explicados por la teoría de adherencias y por el sangrado de implantes superficiales activos adheridos al peritoneo;
- Folículos primordiales se encuentran alrededor del quiste endometrial. Cuando el mesotelio invagina dentro en el ovario, los folículos localizados en el sitio de invaginación son empujados concomitantemente con el mesotelio.

Por último, debe considerarse la existencia potencial de diferentes tipos de endometriomas con diferentes histogénesis en vez de una sola entidad.⁶

Dos son las hipótesis etiopatogénicas para las *formas profundas de la enfermedad*:

- Un nódulo adenomiótico que se origina de modificaciones de restos müllerianos en las glándulas endometriales mediante un proceso de metaplasia;

- La evolución natural de la endometriosis peritoneal del fondo de saco de Douglas como consecuencia de su infiltración secundaria.

Los mayores argumentos a favor del origen del septo recto vaginal del nódulo profundo por metaplasia son las características histológicas de las lesiones y la ausencia de evolución de la lesión rectal después de la remoción del nódulo. En efecto histológicamente, la endometriosis del septo recto vaginal tiene las características de un nódulo adenomiótico ya que como un adenomioma, éste consiste esencialmente de un agregado nodular circunscrito de músculo suave, epitelio glandular y estroma escaso.⁶ El hecho de que el componente estromal en el nódulo endometrial del septo recto vaginal es muy pobre indica que el nódulo es diferente de la endometriosis del peritoneo, en el cual las glándulas epiteliales están rodeadas sistemáticamente por estroma de tipo endometrial. Sin embargo, la ausencia de evolución de la lesión rectal después de la remoción de las glándulas endometriales indicaría que la lesión no es evolutiva; de hecho, la invasión aparente de las lesiones sería esencialmente determinada por una proliferación secundaria de células suaves inducidas por células endometriales en vez de la invasión de células endometriales ectópicas.

En contraste con la teoría de la metaplasia, las pacientes con endometriosis del septo recto vaginal tienen cerca de un tercio de reducción en profundidad de la bolsa de Douglas, una observación que no debe ser esperada si el origen de las lesiones estuviere localizado extra peritonealmente.⁶ De hecho, el origen del septo recto vaginal del nódulo profundo implicaría una estructura anatómica similar de la bolsa de Douglas en mujeres con y sin endometriosis profunda. Alternativamente, si el foco profundo es una manifestación de una enfermedad intraperitoneal, la bolsa de Douglas debe ser parcial o completamente destruida, lo cual actualmente es el caso. Las adherencias consecuentes a la inflamación desencadenadas por las lesiones endometriales intraperitoneales crearán un fondo en la bolsa de Douglas que puede dar la falsa impresión de que los nódulos son sub peritoneales.

Estudios Animales

En general, los modelos animales han añadido credibilidad al modelo de la implantación de endometriosis. La endometriosis espontánea ha sido reportada en el mono rhesus (*Macaca mulatta*), el macaco japonés (*Macaca fuscata*), el macaco con cola de cerdito (*Macaca nemestrina*) y el mandril Kenya (*Papio doguera*), llevando a los investigadores a evaluar el uso de primates no humanos como un

modelo para investigar endometriosis.⁸⁻¹¹ Se propuso que la menstruación retrógrada inducida iatrogénicamente resultaría en el desarrollo de endometriosis, respaldando la hipótesis de Sampson. De hecho, TeLinde y Scott condujeron un experimento en monos desviando el flujo menstrual para permitir la menstruación intra peritoneal. Cinco de 10 monos desarrollaron adherencias pélvicas extensivas y evidencia microscópica de endometriosis.¹² Similarmente, D'Hoogue *et al*, demostró que la inducción experimental de endometriosis por inoculación de células endometriales en la cavidad peritoneal producía fácilmente reconocimiento de lesiones endometriales pélvicas microscópicamente similares a las vistas en mujeres con endometriosis espontánea y un aumento en la tasa de infertilidad.¹³ La endometriosis fue experimentalmente inducida en mandriles *Papio anubis* hembras, con ciclos menstruales regulares documentados mediante inoculación intra peritoneal con endometrio menstrual en dos ciclos menstruales consecutivos. La cavidad peritoneal y órganos reproductores fueron visualizados mediante laparoscopia y la ausencia de lesiones o adherencias fue documentada mediante grabación de video. Bajo la guía laparoscópica, el tejido menstrual fue depositado en cuatro sitios; la bolsa de Douglas, el fondo uterino, el cul de sac y los ovarios. En la menstruación subsecuente, los animales experimentaron una segunda laparoscopia y reimplantes endometriales en los mismos sitios ectópicos. La inoculación intra peritoneal resultó en la formación de lesiones endometriales con características morfológicas similares a las vistas en la mujer. El desarrollo de estas lesiones endometriales fue observado en todos los 24 animales que habían experimentado inoculación intra peritoneal. Acerca del número y tipo de lesiones había significativamente más lesiones rojas, las cuales se piensan que representan el sitio más activo de la enfermedad. Estas fueron observadas tres meses después de la inoculación mientras que a los seis meses de la enfermedad había significativamente más lesiones azules. Después se observaron cantidades similares de lesiones rojas, azules, chocolates y blancas. Morfológicamente, el 67% de las lesiones ectópicas cosechadas al momento de laparotomía contenían glándulas endometriales y estroma. En el contexto de modelos de animales del desarrollo de la endometriosis, no puede descartarse datos de muta génesis en ratones genéticamente diseñados.¹⁴ De acuerdo a este estudio, la expresión de *K-ras* oncogénico dentro del epitelio de la superficie ovárica resultó en el desarrollo de lesiones ováricas y peritoneales benignas reminiscentes de endometriosis con morfología típica glandular endometrial. Las lesiones peritoneales estu-

ron presentes dentro del tejido suave rodeando el ovario, lo mismo que extendidas a través del peritoneo, siendo asociadas con la superficie del oviducto, útero, cérvix, hígado, intestino, bazo, páncreas. El desarrollo de este modelo de endometriosis *de novo* permitió a los autores ganar algún entendimiento en el mecanismo de iniciación de la endometriosis en modelos de ratón. Entonces la teoría metaplásica del desarrollo de endometriosis ha sido probada entregando un vector recombinante adenovirus expresando *Cre* recombinase (AdCre) directamente en el peritoneo a través de inyecciones intra peritoneales. Estos ratones abrigaban un alelo de *K-ras* oncogénico transcripcionalmente silencioso, que podía ser activado por la expresión de *Cre* recombinase. Los animales fueron eliminados aproximadamente 8 meses después de la inyección de AdCre y el peritoneo entero fue cuidadosamente analizado en todos los casos. Notablemente, todos los animales inyectados intra peritonealmente mostraron una histomorfología normal y ningún signo de endometriosis. Estos resultados indican que por lo menos en este sistema de ratón, la endometriosis peritoneal no se origina a través de un proceso de diferenciación metaplásica del peritoneo pélvico. Alternativamente, las lesiones endometriales pueden haber surgido directamente de la superficie del epitelio ovárico a través de un proceso de diferenciación metaplásica inducido por *K-ras* oncogénico, y subsecuentemente implantado en las superficies peritoneales. Para aclarar este tema, los autores usaron el mismo método de inyección de AdCre en ratones *K-ras* positivos, seguidos de 48 horas más tarde por trasplante del ovario bajo la bolsa ovárica de los ratones no infectados. Los ratones trasplantados fueron eliminados 5.5 meses después. A pesar de que todos los ratones mostraban lesiones similares endometriales de ovario, ninguno de ellos tenía endometriosis peritoneal. Estos resultados obtenidos muestran la posibilidad de que las lesiones de ovarios y peritoneales de ratones pueden tener orígenes distintos, surgiendo las lesiones de ovario de la superficie del epitelio ovárico y las lesiones peritoneales teniendo un origen uterino o tubárico. Sin embargo, hay que anotar que a pesar de que la activación oncogénica del *K-ras* resultó en el desarrollo de lesiones peritoneales y ováricas con morfología del endometrio, este modelo de ratón probablemente no es perfecto como una genocopia de endometriosis. En efecto, las lesiones en el ovario mostraron proliferaciones de glándulas pero le faltaba que le rodeara un estroma endometrial.¹⁴

Estudios de “Distribución Anatómica”

Investigar la distribución anatómica de las lesiones endometriales puede proveer entendimientos en la patogénesis de la enfermedad.¹⁵ Si el endometrio ectópico es debido a menstruación retrógrada, el patrón de las lesiones debe ser determinado principalmente por variables anatómicas y fisiológicas, mientras que si la metaplasia coelómica es la causa de la endometriosis, las lesiones no deben ser distribuidas en relación a factores que influyen en la extensión e implantación de las células endometriales.¹⁶ Se ha demostrado asimetría en la ubicación de quistes endometriales ováricos. En las pacientes con endometriomas unilaterales, la proporción observada de los quistes izquierdos (63%, 95% intervalo de confianza, 58% a 68%) fue significativamente diferente de la proporción esperada de 50%, ($p < 0.001$). Incluyendo también los quistes endometriales bilaterales dio un total de 57% endometriomas del lado izquierdo. En efecto, las dos regiones anexiales son diferentes en términos de exposición al entorno pélvico, siendo la izquierda protegida por el colon sigmoideo. No solamente esta porción del intestino grueso se apoya en la trompa y ovario izquierdo, sino que muy a menudo se fija al borde pélvico mediante una capa de adherencias, las cuales frecuentemente son consideradas un hallazgo parafisiológico. Se establece un micro ambiente alrededor de los anexos y, como consecuencia, las células endometriales regurgitadas no son expuestas a la corriente del fluido peritoneal circulando y puede parcialmente ser protegido del sistema de residuos macrófagos. Estos factores pueden facilitar las adherencias, implantes y crecimiento de las células endometriales. Por lo tanto, la demostración de una asimetría lateral en la localización de quistes endometriales de ovario es compatible con las diferencias anatómicas de la hemipelvis derecha e izquierda y respalda la teoría del reflujo menstrual. Otro estudio consideró una gran serie de mujeres experimentando cirugía por quistes no endometriósicos benignos de ovario y no se observaron diferencias significativas en la proporción de lesiones izquierdas – derechas.¹⁷ Probablemente, cuando la lesión tiene un origen intrínseco ovárico su distribución lateral es simétrica mientras que cuando la causa es extrínseca, lo mismo que células endometriales implantadas y refluidas, la distribución de la lesión es influenciada por factores anatómicos capaces de determinar la asimetría observada en la endometriosis ovárica. Estos hallazgos sugieren que la patogénesis de quistes endometriales y no endometriales es diferente, respaldando la teoría del reflujo menstrual de endometriosis.

La uretra está en contigüidad anatómica con el aspecto lateral gonadal.¹⁸ Consecuentemente, si se desarrolla la endometriosis ureteral o de implantes ováricos o si ambas lesiones tienen una patogénesis en común, debe encontrarse también asimetría en distribución de focos ureterales de izquierda y derecha. Actualmente, basado en resultados de una gran serie quirúrgica y de una revisión sistemática de casos publicados se ha confirmado que, similar a la endometriosis ovárica, la enfermedad uretral es observada más frecuentemente en el lado izquierdo que en el derecho. Interesantemente, la proporción del lado derecho de lesiones gonadales y ureterales era notablemente similar (63% y 64%). Manteniéndose con estos resultados, una asimetría significativa en distribución de lesión ha sido también demostrada para el tracto intestinal inferior.¹⁹ La región anexa izquierda está cubierta por el colon sigmoidea que crea una clase de refugio facilitando el implante de células regurgitadas endometriales, mientras que el ciego es más craneal y de ahí menos propenso de estar involucrado. Una distribución de asimetría derecha fuerte, pero otra vez respaldando la teoría de reflujo menstrual, fue inversamente demostrada para lesiones diafragmáticas y de nervio ciático.^{20,21} Las explicaciones para estos hallazgos todavía involucran la corriente del fluido de las agujas del reloj peritoneal y la contigüidad cercana del colon sigmoideo al tubo ipsolateral. En el primer caso las células endometriales refluídas transportadas por la corriente intra abdominal que vienen del canal peritoneal izquierdo y fluyendo a través del fondo pélvico y hacia arriba a lo largo del canal peritoneal derecho, una vez llegando al hipocondrio son pegadas por el ligamento falciforme, un doblez en forma de media luna del peritoneo que se extiende a la superficie del hígado desde el diafragma y pared abdominal anterior. Esto se supone que facilita la implantación en la hoja derecha del peritoneo diafragmático. En el segundo caso, la interposición del colon sigmoideo entre las células endometriales regurgitadas implantadas en el peritoneo pélvico izquierdo posterolateral parece proteger el plexo lumbosacral izquierdo y nervio ciático. Por lo tanto, en general, esta distribución asimétrica constituye evidencia indirecta contra la teoría metaplasia coelómica, la cual es más probable que esté asociada con distribución igual.

Estudios de “Asociación”

Una particular atención merecen los resultados de estos estudios que han evaluado la frecuencia de asociación entre las diferentes formas de esta enfermedad.²² Estos

estudios están basados en la presunción de que si una forma específica de la enfermedad no comparte un mecanismo patogénico con otra, las dos formas no deben ser significativamente asociadas. En otras palabras, si existe un mecanismo patogénico diferente y peculiar llevando a una forma específica de esta enfermedad, la frecuencia de la presencia de otras formas de endometriosis en pacientes afectados por la forma peculiar debe ser similar a la observada en la población general.²² Para aclarar la patogénesis de la endometriosis profunda infiltrada, la frecuencia de formas de enfermedad no profundas tales como implantes superficiales, quistes ováricos y adherencias pélvicas han sido investigados entre pacientes afectados por la forma “profunda”. Noventa y tres mujeres con endometriosis peritoneal profunda fueron identificadas. La presencia de implantes endometriales superficiales, endometriomas y adherencias pélvicas fue documentada en 61.3% (95% CI 51.4-71.2%), 50.5% (95% CI 40.3-60.7%), y 74.2% (95% CI 65.3-83.1%), de pacientes con nódulos de endometriosis profunda, respectivamente. En general, la endometriosis peritoneal profunda fue la única forma de enfermedad en solamente 6.5% (95% CI 2.8-12.3%), de los casos. Los resultados obtenidos no respaldaron la hipótesis de que la endometriosis profunda deba ser considerada como una entidad distinta de la enfermedad.²³ Un diseño de estudio similar ha sido usado para evaluar la patogénesis de la endometriosis de la vejiga. Otra vez, si los nódulos endometriales de la vejiga tienen un origen etiopatogénico distinto, la frecuencia de lesiones endometriales concomitantes no vesicales deben ser similares a la prevalencia de la endometriosis en la población general. Cincuenta y ocho pacientes fueron reclutados. La presencia de implantes superficiales peritoneales, endometriomas de ovario, adherencias, y endometriosis peritoneal profunda extra vesical se observó en 58.6% (95% intervalo de confianza {CI}: 45.2-71.2), 44.8% (95% CI: 32.2-58.2), 81.0% (95% CI: 68.4-89.6), y 27.6% (95% CI: 16.7-40.8) de casos, respectivamente. La presencia de por lo menos uno de ellos fue documentada en 85.9% de casos (95% CI: 76.7-94.3). Otra vez, estos resultados no respaldaron la visión que los nódulos endometriales de la vejiga deban ser considerados como una forma independiente de enfermedad.

Investigación Básica

Si el tejido endometrial tiene que implantarse en el peritoneo, éste debe estar en capacidad de adherirse a la superficie peritoneal, invadir la membrana basal y

matriz extracelular, adquirir un suministro de sangre y sobrevivir. A pesar de que esta secuencia no puede ser estudiada en humanos, ha sido estudiada extensivamente en varios modelos. Estos experimentos *in vitro* realizados por Witz et al., han dado más respaldo a la “teoría de la implantación”, demostrando específicamente que el endometrio, ambos estroma y epitelio, fácil y rápidamente puede adherirse a un mesotelio intacto.²⁴ El modelo experimental consistió en adherir tejidos vivos de peritoneo y cultivarlos en presencia del endometrio en forma de grupos celulares o células epiteliales o estromales aisladas o fragmentos de menstruación.²⁴ El proceso de adhesión fue evaluado por microscopio electrónico de transmisión y microscopio electrónico de barrido. Los resultados obtenidos indican que la adhesión endometrial a un mesotelio intacto ocurre dentro de una hora y la invasión trans mesotelial ocurre entre 1 y 18-24 horas. Entonces, contrario a observaciones²⁵ previas el mesotelio intacto no parece constituir una barrera de defensa a la adhesión de fragmentos endometriales y traumas al lineamiento del mesotelio no son un pre requisito para la adhesión de células endometriales.

Desde un punto de vista patogénico, es también importante subrayar que en los últimos años, en pacientes con endometriosis, se han identificado constituciones específicas y/o alteraciones moleculares adquiridas del endometrio eutópico y/o ectópico para cada uno de los procesos involucrados, potencialmente en la secuencia de eventos en la base de la teoría de “implantación.”³ Estas alteraciones, las cuales pueden afectar la actividad fisiológica del endometrio, intentan explicar por qué solamente algunas mujeres desarrollan la enfermedad. Una reducción en el porcentaje de células menstruadas experimentando muerte programada; un aumento en la expresión endometrial del gen anti-apoptótico Bcl2; la capacidad de las células endometriales regurgitadas de escapar de la vigilancia inmune por medio de algunos mecanismos de anticuerpos y mediación de células; una desregulación en el sistema de células E-cadherin endometrial y en el patrón de expresión de patrón de integrinas facilitando adhesión, degradación e invasión de la matriz; la expresión endometrial de altos niveles de aromatasa y factores de crecimiento básico de fibroblastos, estimulando la actividad mitótica; el desarrollo de resistencia selectiva de ciertos genes para la acción

de la progesterona; una desregulación de la síntesis endometrial de MMP y secreción combinada con sumas aberrantes de TIMP-1 facilitando invasión de células; un aumento de niveles de fluido peritoneal de VEGF y de IL-8 estimulando neoangiogénesis y vascularización de implantes ectópicos, han sido todos reconocidos en mujeres con endometriosis, añadiendo evidencia sustancial biológica a esta teoría.⁵

Por otro lado, hallazgos muy recientes por Gaetje et al., han renovado la teoría metaplásica demostrando paralelos moleculares genéticos entre el desarrollo genital femenino y la endometriosis. Específicamente, una más alta expresión peritoneal de genes jugando un papel decisivo durante el desarrollo embrionario del tracto genital femenino y el endometrio (*WNT7A*, *PAX8*) han sido demostradas en mujeres afectadas por endometriosis comparada a controles. La expresión de estos genes en el peritoneo normal sugiere que la endometriosis puede surgir a través de metaplasia, comprometiendo esos pasos de desarrollo que están involucrados en la oncogénesis de la endometriosis.²⁶

En conclusión, a pesar de que los datos epidemiológicos, quirúrgicos y patológicos tienden a sugerir que las lesiones peritoneales, ováricas y las así llamadas “profundas”, constituyen diferentes expresiones de una sola enfermedad con un mecanismo patogénico único, i.e. menstruación retrógrada, este modelo no está en capacidad de explicar en su totalidad los varios aspectos de la endometriosis y en la actualidad no pueden ser reconocidos como el único y último modelo explicativo válido.

Referencias

1. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 219-33.
2. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223-28.
3. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
4. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665-78.
5. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:177-200.

6. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
7. Somigliana E, Vigano P, La Sala GB, et al. Follicular fluid as a favourable environment for endometrial and endometriotic cell growth in vitro. *Hum Reprod* 2001;16:1076-80.
8. McClure HM, Ridley JM, Graham CE, et al. Disseminated endometriosis in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Med Assoc Ga* 1971;60:11-3.
9. Fanton JW, Hubbard GB. Spontaneous endometriosis in a *Cynomolgus* monkey. *Lab Anim Sci* 1983;33:597-99.
10. Digiacoimo RF, Hooks JJ, Sulima MP, et al. Pelvic endometriosis and Simian Foamy Virus Infection in a pigtailed macaque. *J Am Vet Med Assoc* 1977;171:859-61.
11. Merrill JA. Spontaneous endometriosis in the Kenya baboon (*Papio doguera*). *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:569-70.
12. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60:1147-73.
13. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers SCM, et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:125-34.
14. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005;11:63-70.
15. Vercellini P, Busacca M, Aimi G, et al. Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2002;77:848-49.
16. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, et al. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1018-21.
17. Vercellini P, Pisacreta A, Vicentini S, et al. Lateral distribution of nonendometriotic benign ovarian cysts. *BJOG* 2000;107:556-58.
18. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, et al. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000;107:559-61.
19. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, et al. Evidence for asymmetric distribution of lower intestinal tract endometriosis. *BJOG* 2004;111:1213-17.
20. Vercellini P, Abbiati A, Viganò P, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 2007;22:2359-67.
21. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, et al. Evidence for asymmetric distribution of sciatic nerve endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102:383-87.
22. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004;19:168-71.
23. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, et al. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril* 2007;87:1287-90.
24. Witz CA, Thomas MR, Montoya-Rodriguez IA, et al. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril* 2001;75:385-90.
25. Groothuis P, Koks CA, de Goeij AF, et al. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril* 1999;71:1119-24.
26. Gaetje R, Holtrich U, Engels K, et al. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract. *Fertil Steril* 2007;87:651-56.

Capítulo 4

Papel de la Inflamación en la Patogénesis de la Endometriosis

Introducción

A pesar de la alta frecuencia de endometriosis y las consecuencias significativas para las pacientes y para los sistemas de salud también, la patogénesis exacta de la enfermedad no ha sido aún descifrada. Muchas teorías han sido descritas para explicar la presencia de tejido endometrial ectópico, algunas de las cuales son contradictorias entre ellas. Hoy la menstruación retrógrada es un mecanismo ampliamente aceptado por la presencia de tejido endometrial ectópico (**Figura 4-1**) pero esto no explica el hecho de que células retrogradadas no sobrevivan, se adhieran y se multipliquen en todas las mujeres. Más específicamente, la menstruación retrograda ocurre en más del 90% de las mujeres, pero solamente 15-20% de las mujeres sufren de endometriosis. El factor causante para la endometriosis permanece como un misterio pero hay indicaciones de que factores inmunológicos – inflamatorios participan en esta patogénesis. Se sabe que en mujeres con endometriosis el flujo peritoneal (PF) está modestamente aumentado y formado de macrófagos-monocitos fagocitantes, células asesinas naturales (NK), linfocitos citotóxicos T, células B y mediadores del complemento inflamatorio y citoquinas.¹⁻³ No ha sido aclarado todavía si la inflamación es la causa en vez del resultado de la endometriosis, y no puede ser estudiado en mujeres ya que no es ético. Sin embargo, estudios en mandriles y ratones indican que la inflamación es el resultado en vez de la causa de la endometriosis.⁴⁻⁵ Más específicamente la menstruación de los mandriles, ha sido asociada con aumento de volumen del PF, llega con células blancas de la sangre y citoquinas inflamatorias, lo cual parece aún más elevado en mandriles con endometriosis espontánea.⁵ Además, el porcentaje de células CD4+ y de IL2R+, ha sido correlacionado al grado de endometriosis.⁵ Sin embargo, la inducción de endometriosis en una cavidad

peritoneal inflamatoria de ratones tratados con tioglicolato, afectó negativamente el desarrollo de endometriosis.⁴

Constituyentes Celulares

Los macrófagos constituyen la población básica de células en el PF, representando el 85% de leucocitos y llegando a su cumbre durante la menstruación.⁶ Los macrófagos son responsables del desecho de los restos endometriales, espermatozoides y células foliculares de la cavidad peritoneal. Se ha notado que en casos de oclusión bilateral tubárica el número de macrófagos no aumenta durante la menstruación.

Los macrófagos aumentan en número en PF de mujeres con endometriosis y esto se ha atribuido a la presencia de moléculas quimiotácticas en el PF de mujeres con endometriosis, tal como monocitos quimiotácticos proteína-1 (MCP-1) RANTES (Regulados después de la activación de células normales T, expresadas y secretadas) y lysophosphatidylcholine. Además los macrófagos son mucho más activados, lo cual es expresado por un tamaño mayor, liberación elevada de C3 y C4, lo mismo que lysosomal phospholipase usado para la síntesis de prostaglandina.^{2,7,8} CD14, HLADQ y enzimas lisosomales son también expresadas en más alto nivel. Sin embargo, los datos son conflictivos con relación a la concentración de macrófagos y actividad en endometrio eutócico de mujeres con endometriosis.⁹

A pesar del hecho de que los macrófagos son parte del “sistema de disposición” normal peritoneal, éstos han estado implicados en la patogénesis de la endometriosis.^{2,8} Esto puede ser parcialmente explicado por la presencia de más de una subclase de macrófagos. En particular, parece que los macrófagos clásicamente activados M1 producen citoquinas y participan en la distracción de

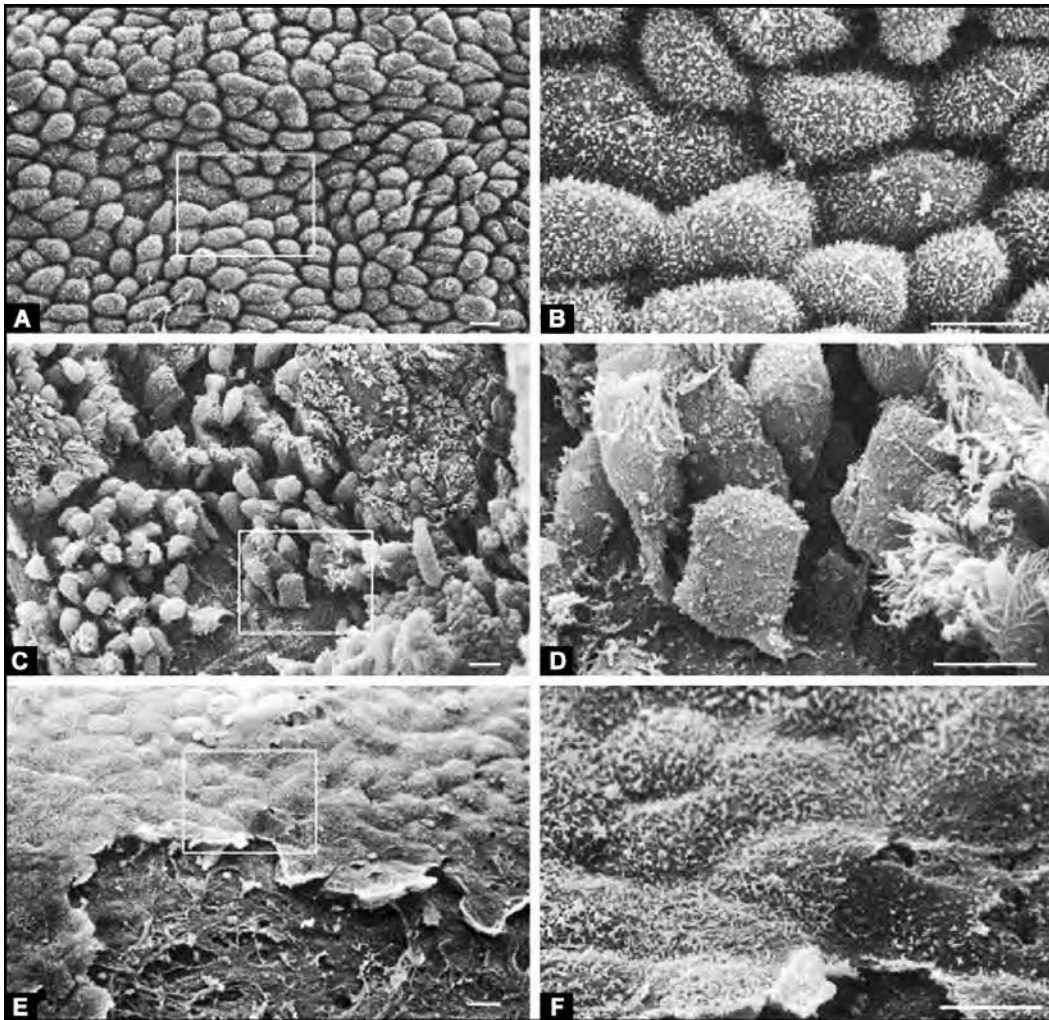


FIGURA 4-1: Reimpresión de Tendencias en endocrinología molecular, Materese et al; 2003; Vol 9/ No. 5; con permiso de Elsevier. (A) Microscopía electrónica de barrido de peritoneo normal. Una capa completa de células mesoteliales está cubriendo la superficie peritoneal. (B) Vista más cercana del área encuadrada en el panel (A), mostrando que las células mesoteliales están cubiertas con un microvelo corto y delgado y tienen una apariencia empedrada. (C) Microscopía electrónica de barrido de una lesión activa, clasificada como una mancha de flama roja (ver Fig. 1B). En la parte superior derecha e izquierda del panel, implantes epiteliales de células secretoras y ciliadas están presentes, formando un cobertor completo. En las áreas restantes, las células se están degenerando y separando, exponiendo la superficie peritoneal subyacente. (D) Vista más cercana del área encuadrada en el panel (C). Cambios degenerativos de las células epiteliales son evidentes, incluyendo lo redondo de su forma, pérdida de su adhesión al sustrato, una ausencia de microvelo y deciliación. El sustrato (el tejido que conecta al peritoneo) aparece cubierto con un material fribroso/amorfo. (E) Microscopía electrónica de barrido de una lesión clasificada como mancha azul-negra. Dos áreas distintas son visibles: la parte superior e izquierda del panel muestra un área cubierta por una capa de células mesoteliales aplanadas. En la parte baja derecha del panel, las células mesoteliales están ausentes, exponiendo la pérdida de tejido conector subyacente, el cual parece estar cubierto por un material fibroso/amorfo, probablemente resultante de reacción inflamatoria. (F) Vista cercana del área encuadrada en el panel (E). Las células mesoteliales son planas y cubiertas con material amorfo. Las membranas de plasma en algunas áreas parecen delgadas. Las barras de escala en todos los paneles representan 10 mm.

La figura fue reimpresión de Tendencias en medicinas molecular, Vol. 9 edición número 5, Giuseppe Matarese, Giuseppe De Placido, Yorgos Nikas y Carlo Alviggi, Patogénesis de Endometriosis: inmunidad natural de disfunción o enfermedad autoinmune? Páginas 223-228, Derecho de Autor (2003), con permiso de Elsevier, Licencia número: 2130890960793.

microorganismos y células de tumor, mientras los macrófagos M2 sintonizan respuestas inflamatorias, inmunidad Th1, angiogénesis y remodelación de tejido. El balance alterado en la proporción M1/M2 puede estar involucrado en la patogénesis de endometriosis. El fenómeno capping es sin embargo un fenómeno único descrito solamente en macrófagos peritoneales de mujeres con endometriosis y describe la migración compleja anti genes – anticuerpos (anti genes clase HLA I y II) hacia un polo de la célula antes de internalización.⁸

Los macrófagos han estado correlacionados con la iniciación y el desarrollo de endometriosis a través de la producción de fibronectina, TNF α , citoquinas y de interleucina.^{2,7,10}

La fibronectina, aparte de favorecer la adhesión de células endometriales retrógradas a la cavidad peritoneal y órganos, también induce la actividad de los así llamados factores de progresión que promueven la proliferación de células endometriales retrógradas, e.g. estradiol.¹⁰ Los macrófagos activados secretan también TNF α , lo cual aumenta la proliferación de fibroblasto, y la síntesis de colágeno, favoreciendo la formación de adherencias, lo mismo que citoquinas que inducen la proliferación de células endometriales y la activación de las células T y B.¹¹ Macrófagos derivados de proteína 1 monocito quimotáctica (MCP-1), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de macrófagos (MDGF) también aumentan la proliferación de células de fibroblasto y endometriales.

Las **células NK** son células linfocíticas y son también componentes del “sistema de eliminación” del peritoneo. Las células NK expresan citotoxicidad no específica, regulada mediante la circulación de citoquinas. En la endometriosis las células NK son defectuosas en número y en función, en proporción al grado de endometriosis.^{2,7,12-14} Si el defecto de citotoxicidad NK es el mecanismo primitivo para la implantación y desarrollo de células endometriales retrogradas o la función citotóxica de células dañadas NK es el resultado de un no balance en la respuesta inmune a una presentación de anti gen crónico – células endometriales - o a un evento auto inmune previamente iniciado no relacionado con la endometriosis, es un asunto de debate. Sin embargo, estudios han revelado una resistencia del endometrio en citotoxicidad NK en mujeres con endometriosis, comparado con mujeres saludables y una elevada proporción CD4/CD8 y nivel TGF β en PF, que inhibe la citotoxicidad de las células NK.¹⁵ Todavía está bajo estudio el papel de la endorfina β y defectos de autoinmunidad en células NK, mientras que está bien

establecido el papel de esteroides y en particular estradiol en el desarrollo de la endometriosis.

Los **linfocitos T** son reducidos significativamente en el PF en mujeres con endometriosis.^{2,7,15,16} En la endometriosis, cuando las células endometriales, probablemente con características alteradas caen en la cavidad peritoneal, los macrófagos “defectuosos” favorecen su implantación y crecimiento. Más específicamente se ha encontrado usando estudios RT-PCR que en mujeres con endometriosis, las células peritoneales T, bajo el control de citoquinas derivadas de macrófagos, expresan primariamente citoquinas Th2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que activan las células B e inducen inmunidad mediada por células, mientras Th1 citoquinas, interleucina 2 (IL-2), IL-12 e interferon, que activan la inmunidad celular, están en déficit.⁷

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular o glicoproteínas sintetizadas por macrófagos peritoneales, linfocitos, implantes endometriales ectópicos y células mesoteliales del peritoneo. Las citoquinas han sido implicadas misceláneamente con la patogénesis y progresividad de la endometriosis, a través de la acumulación, inducción o depleción de diferentes acciones de células, lo mismo que la inducción de otra secreción de citoquinas.^{2,7,12,18} Los datos muestran que el micro ambiente del peritoneo es caracterizado por la expresión aberrante de citoquinas que favorecen la implantación y desarrollo de células endometriales, la angiogénesis y la formación de adherencias. Las citoquinas que han sido identificadas en los pacientes con endometriosis en el PF son IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, interferon- γ , TNF- α , RANTES, MCP-1, MCSF (factor estimulante de colonia de macrófagos), TGF-B (factor de transformación de crecimiento) y VEGF.

IL-1 se ha encontrado estar elevada en el PF de mujeres con endometriosis, parcialmente derivado de macrófagos de cavidad peritoneal, los cuales secretan más altos niveles de IL-1 en paciente con endometriosis. La acción de IL-1 es contrabalanceada por la IL-1ra (IL-1 antagonista receptor), el receptor celular para IL-1.¹⁹ Se ha elucidado que en células endometriales, este mecanismo regulatorio es defectuoso, debido a diferente localización de IL-1ra, llevando a incrementar niveles de IL-1 en el PF. IL-1 también modula la secreción de IL-6 por macrófagos, e IL-2 por células T y las células NK inducen la síntesis de postaglandinas, favorece la formación de adherencias y fibrosis y estimula la proliferación de células B y producción de anticuerpos.² La **IL-6** también ha estado implicada

en la patogénesis de la endometriosis a pesar de que su acción exacta no ha sido determinada todavía.¹⁹ Lo que surge de los estudios es que la IL-6 en el endometrio eutócico, inhibe la proliferación glandular y de estromas a través del receptor de IL-6, una acción que es abolida en lesiones ectópicas endometriales. La IL-8 es también secretada en cantidades más altas por macrófagos peritoneales en mujeres con endometriosis.¹⁹ Las células endometriales también pueden producir IL-8 y a su vez responderá su acción de promoción de crecimiento. IL-8 ha estado implicada con la adherencia y crecimiento de células endometriales, neovascularización, atracción química y activación de neutrófilos.²⁰ La IL-10 e IL-13 también aumentan la activación de macrófagos pero su papel exacto está por ser aclarado.

TNF- α es secretado por macrófagos activados, fibroblastos, células T y B y su concentración en PF ha sido relacionada positivamente por algunos autores con el grado de endometriosis.¹⁹ TNF- α in vitro induce la proliferación de las células endometriales, lo mismo que la formación de adherencias, a través de la proliferación de fibroblastos y sedimentación de colágeno. RANTES es otra citoquina que se encuentra elevada en el PF de mujeres con endometriosis. El mismo ha estado implicado en la patogénesis de endometriosis probablemente a través de la activación de macrófagos y linfocitos T, a pesar de que su papel exacto permanece en la oscuridad. TGF- β también se encuentra elevado en el PF de pacientes con endometriosis y en proporción con el grado de la enfermedad. TGF- β probablemente interviene en la proliferación endometrial, angiogénesis e inhibición de linfocitos y células NK.²¹ MCP1 (proteína quimotáctica monocito) también induce la proliferación de células endometriales, lo mismo que estimulación de macrófagos, mientras VEGF promueve angiogénesis. Ambas están elevadas en PF en caso de endometriosis y reducidas después de tratamiento con gonadotropinas. Las acciones angiogénicas y mitogénicas han sido también atribuidas al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Finalmente, la adhesión de molécula 1 intracelular (ICAM-1) es también un posible mecanismo de escape del endometrio ectópico para la citotoxicidad de células NK.

Endometriosis e Inmunidad Defectuosa

Los datos muestran que la endometriosis y la reacción inflamatoria crónica están ligadas por un sistema inmune defectuoso.^{7,12,17,22} Más específicamente se ha especulado que en mujeres con endometriosis, las células endometria-

les en el PF evitan la reacción inmunológica. Hay datos contradictorios que respaldan la respuesta defectuosa natural innata inmune del o la respuesta alterada adaptativa específica inmune respectivamente, a pesar de que parece posible que una combinación de desordenes es el caso. Sin embargo, las células NK representan la interfaz entre la respuesta innata y adaptativa y participan en el balance frágil de tolerancia inmune. Parece que en la endometriosis la secreción alterada de citoquinas por las células NK llevan a una activación T y B alterada y/o a una presentación defectuosa de auto antígenos que forman macrófagos y células dendríticas a células T auto reactivas. La mala función de las células T puede deberse bien a citotoxicidad directa de célula T o al ajuste indirecto de función de macrófagos, células NK y células B. Hasta donde concierne a la respuesta humoral inmune mediada, la endometriosis ha estado ligada a la presencia de anticuerpos específicos anti-endometrio en PF, en suero y en implantes de endometrio,^{23,24} lo mismo que en la presencia de alguna clase de auto anticuerpos atípicos (Lupus, anticoagulantes, antinucleotides, antifosfolípidos, antihistones, anti tiroides, etc.) en casi 85% de mujeres que sufren de endometriosis. Además, recientemente ha sido registrada una ausencia de respuesta humoral contra anti genes endometriales específica. En mujeres con endometriosis el sistema Fas-Fas ligando (Fas-FasL) puede también ser defectuoso, ya que en la endometriosis García Velasco et al,²⁵ mostró que el medio condicionado de macrófagos, estimulaba la expresión Fas-FasL por células endometriales, induciendo la apoptosis de células T, la implantación y desarrollo de endometriosis.

Las moléculas clase HLA I también son aumentadas en células ectópicas endometriales, probablemente secundarias a citoquina local y mecanismos de hormona mediados y regulan la sensibilidad endometrial en la acción NK lítica.

Conclusiones

- La endometriosis se caracteriza por inflamación local estéril de la cavidad peritoneal.
- El PF de mujeres con endometriosis tiene diferentes síntesis comparado a mujeres normales y se caracteriza por niveles elevados de macrófagos, citoquinas, factores angiogénicos y de crecimiento.
- Los macrófagos derivados de citoquinas, factores de crecimiento, adherencia y disfunción de células NK son principalmente los factores principales etiopatogénicos que permiten la adherencia y desarrollo de células endometriales ectópicas.

- Factores angiogénicos producidos localmente proveen micro-neovascularización del foco endometriósico.
- Nuevos datos implican en la patogénesis de la endometriosis, inflamación, cambios inmunológicos celulares y químicos y factores hormonales. La manera en la cual todos estos factores están combinados permanece sin ser aclarada.

Referencias

1. Halis G, Arici A. Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 300-15.
2. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217-26.
3. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 400-12.
4. Nowak NM, Fischer OM, Gust TC, Fuhrmann U, Habenicht UF, Schmidt A. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model. *Hum Reprod* 2008; 23: 2466-74.
5. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 84-88.
6. Van Furth R, Raeburn JA and Van Zwet TI. Characteristics of human mononuclear phagocytes. *Blood* 1979; 54: 485-500.
7. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 371-84.
8. Halme J, Becker S and Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 85-90.
9. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 325-32.
10. Kauma S, Clark MR, White C, Halme J. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:13-18.
11. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
12. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9: 223-28.
13. Iwasaki K, Makino T, Maruyama T et al. Leukocyte subpopulations and natural killer activity in endometriosis. *Int J Fertil* 1993; 38: 229-34.
14. Garzetti G, Ciavattini A, Provinciali M, et al. Natural killer cell activity in endometriosis; correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 665-58.
15. Hill JA, Faris HM, Schiff I and Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 216-22.
16. Cunningham DS, Hansen KA and Coddington CC. Changes in T cell regulation of responses to self antigens in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 114-19.
17. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 123.
18. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1-10.
19. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Zeillinger R, Huber JC, Wenzl R. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2002, 9: 313-18.
20. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E and Olive DL Interleukin 8 induces proliferation of endometrial stromal cells a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83: 1201-05.
21. Oral E, Olive DL and Arici A. The peritoneal environment in endometriosis *Hum Reprod Update* 1996; 2: 385-98.
22. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms KL. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium. *Hum Reprod* 2006; 21: 864-69.
23. Halme J and Mathur S. Local autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Int J Fertil* 1987; 32: 309-12.
24. Mathur S, Chihal HJ, Homm RJ Homm RJ, Garza DE, Rust PF, Williamson HO. Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 860-63.
25. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 642-50.
26. Semino C, Semino A, Pietra G, Mingari MC, Barocci S, Venturini PL, Ragni N, Melioli G. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 909-16.

Capítulo 5

Estrés Oxidativo y la Patogénesis de Endometriosis

Introducción

La endometriosis es una enfermedad complicada con una etiología ambigua. Esta afecta el 10% de las mujeres en la población general y es un factor importante causal en el 40% de los casos de infertilidad femenina y en 60% de todos los casos de dolor pélvico crónico femenino.¹

La endometriosis ocurre en mujeres de edad reproductiva y en mujeres postmenopáusicas secundario al uso de estrógenos exógenos. Generalmente, la enfermedad se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera del endometrio y músculo uterino. Esta es diagnosticada principalmente por laparoscopia, el estándar de oro actual. A pesar de que la laparoscopia intenta diagnosticar lesiones endometriósicas en varias etapas, el procedimiento no está en capacidad de detectar lesiones endometriósicas sutiles y por lo tanto no puede hacer un diagnóstico precoz.² Como resultado la prevalencia actual de endometriosis es más probablemente una sub estimación. Un método no quirúrgico de diagnosticar endometriosis podría tener muchos beneficios. Incluyendo la posibilidad de diagnóstico precoz, sensibilidad a una gama más amplia de etapas endometriósicas, y la provisión de una opción no invasiva para tratamiento o prevención. La más esperada opción no invasiva para diagnóstico es el análisis de suero y marcadores peritoneales. De interés particular es la identificación de marcadores que indican niveles elevados de estrés oxidativo (OS) y función inmune alterada en los ambientes foliculares y peritoneales.

La relación entre endometriosis y especies de oxígeno reactivo (ROS) tales como aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, actualmente están siendo evaluados como una posible fuente para suero y marcadores de fluido peritoneal. El daño causado por ROS produce una cascada inflamatoria que da origen a una plétora de suero y marcadores de fluido peritoneal tales como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α), interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 (IL-1) beta y suero paraoxonasa-1 (PON-1). En este capítulo, discutiremos después la influencia de ROS sobre la endometriosis lo mismo que resumiremos lo que muestra la última investigación en el uso de estos marcadores como una opción no invasiva para diagnosticar endometriosis.

Endometriosis: Teorías sobre la Etiología

A pesar de que la etiología de endometriosis es incierta, han circulado cuatro hipótesis principales como causas posibles: (1) La teoría de Sampson de menstruación retrógrada, (2) metaplasia celómica y teorías de inducción (una extensión de la teoría del metaplasia celómica), (3) la teoría de resto de embriones, y (4) teorías de metástasis linfáticas y vasculares. La hipótesis más ampliamente aceptada es la teoría de implantación, también conocida como teoría Sampson. Esta propone que el desorden surge debido a la menstruación retrógrada del tejido endometrial en la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio permeables.⁴ Se ha encontrado que las mujeres con endometriosis tienen mayores cantidades de reflujo menstrual de ambos sangre y tejido endometrial que mujeres sin el desorden.⁵ La distribución anatómica de las lesiones endometriósicas respalda la idea de reflujo retrógrado e implantación subsecuente. El flujo de líquido peritoneal es arrestado o repetitivo en la cavidad peritoneal, en cuatro lugares principales: la bolsa de Douglas en el nivel del recto sigmoides, el ciego y unión ileocecal, la parte superior del mesocolon sigmoideo, y el canal parietocólico derecho. Estas áreas son consecuentemente las áreas principales donde son generalmente encontradas las lesiones ectópicas endometriósicas.⁶

Un número de estudios de animales respaldan la teoría de Sampson, incluyendo una en la cual el endometrio menstrual fue inyectado en el espacio retro peritoneal de cuatro mandriles, todos los cuales subsecuentemente desarrollaron endometriosis.⁷ En 1950 un estudio con-

ducido por TeLinde y Scott también respaldó la teoría de Sampson. Los resultados del estudio demostraron que el 50% de los monos desarrollaron endometriosis después de que su flujo menstrual fue desviado a la cavidad peritoneal.⁸

La teoría de Sampson provee y explica tres requerimientos para el establecimiento de la endometriosis.⁴ El primer requerimiento es menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio. De hecho 76% a 90% de todas las mujeres con trompas de Falopio permeables tienen algún grado de menstruación retrógrada,³ sin embargo no todas desarrollan endometriosis. El segundo requerimiento es la presencia de células viables de reflujo en la cavidad peritoneal. Mungyer *et al* encontró células endometriales en el flujo peritoneal de mujeres con endometriosis después de realizar el lavado de endometrio y las células permanecían viables en la cultura por hasta dos meses.⁹ El tercer requerimiento necesita que las células del reflujo de endometrio se adhieran al epitelio peritoneal donde éstas se implantan y se proliferan.³ A fin de que el implante sobreviva, debe establecerse un suministro de sangre. El estrés oxidativo contribuye a la angiogénesis en implantes ectópicos endometriales aumentando la producción de VEGF.¹⁰ Este efecto es parcialmente mediado por glicodelina – una glicoproteína con aumento de expresión causada por OS. Glicodelina actúa como un factor autocrino que aumenta la expresión VEGF dentro del tejido endometrial ectópico.¹⁰

Algunos investigadores creen que la endometriosis también tiene un componente genético. Esta creencia está basada en el hecho que mujeres con familiares de primer grado que tienen endometriosis tienen una más alta incidencia de la enfermedad por sí mismas. Esto es especialmente verdadero con patrones de herencia materno. Una de cada 10 mujeres con endometriosis severa tienen un familiar de primer grado con manifestación clínica de endometriosis.

Investigando el Rol del Estrés Oxidativo en la Endometriosis

El estrés oxidativo es una causa de infertilidad femenina ya que éste afecta la ovulación, fertilización, y desarrollo del embrión e implantación. Este ocurre cuando hay un desequilibrio entre niveles de oxidantes y antioxidantes. Usualmente, OS es un producto de sobreproducción ROS en vez de bajos niveles de antioxidantes, ambos de los cuales han sido encontrados en mujeres con endometriosis.^{11,12} Los niveles elevados de ROS en el fluido del oviducto pueden tener efectos adversos, perjudicando la viabilidad del oocito y el espermatozoide y transporte

de fertilización y embrión dentro del oviducto. El estrés oxidativo es sabido que ocurre cuando los neutrófilos y macrófagos se activan – como en los estados pro-inflamatorios, por ejemplo – lo cual además amplifica la producción ROS en el fluido del oviducto.¹³ Un aumento sustancial en la producción ROS puede resultar en daño oxidativo al plasma del espermatozoide y membranas acrosomales, impidiendo su movilidad y dificultando la capacidad del espermatozoide de unirse y penetrar un oocito. El daño de DNA secundario a OS puede llevar a la no fertilización, reducir la calidad del embrión, falla en el embarazo, y aborto espontáneo.

A la fecha, ninguna causa verdadera y relación de efecto ha sido establecida entre OS y endometriosis. Dos estudios determinaron una asociación positiva,^{11,14} mientras que otros no han reportado asociación.^{15,16} Es difícil establecer una conclusión definitiva con relación a la asociación entre OS y endometriosis basado en estos estudios. Jackson *et al* investigó la relación evaluando mujeres sometidas a laparoscopia por sospecha de endometriosis. El suero de estas mujeres fue medido por cuatro biomarcadores de OS y niveles antioxidantes. Los biomarcadores que fueron seleccionados se presume que eran para medir los objetivos principales en las vías bioquímicas implicadas en OS: (i) ácido tiobarbitúrico – sustancias reactivas (TBARS), (ii) 8-F2-isoprostano, (iii) antioxidantes solubles en grasa, y (iv) actividad paraoxonasa. El estudio se adaptó a los siguientes factores de confusión potenciales: edad, índice de masa corporal, tabaquismo, hormona usada en los pasados 12 meses, gravidez, niveles séricos de vitamina E, y estradiol sérico y niveles de lípidos totales en suero. Los autores reportaron una asociación débil entre TBARS, una medida del total OS, y endometriosis. Sin embargo, al momento de recolección de suero, no se añadió ningún agente para prevenir que ocurriera la auto-oxidación (AO). Esto puede haber alterado los niveles de oxidantes y AO. Además, el tipo de bioespecimen usado en este estudio (suero versus fluido peritoneal) sirvió para limitar aún más el estudio.

En el fluido peritoneal, OS se inicia en las células inflamatorias con restos celulares que actúan como un sustrato, y los productos de OS son transportados al suero. El fluido peritoneal de pacientes con endometriosis ha demostrado exponer defensas antioxidantes inadecuadas, incluyendo capacidad total de antioxidante baja (TAC) y niveles significativamente reducidos de enzimas individuales antioxidantes tales como superóxido dismutasa (SOD). Estadísticamente, se ha encontrado que mujeres infértiles con endometriosis tienen concentraciones más bajas de SOD que controles fértiles. A pesar de las varias

asociaciones entre OS en fluido peritoneal y endometriosis, muchos estudios han fallado en demostrar una diferencia en ROS óxido nítrico (NO), peróxido lípido y niveles de antioxidante en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis y controles fértiles.^{16,18} Esto puede ser debido al hecho de que solamente enzimas estables y subproductos de OS han sido observados al momento cuando la endometriosis es observada. Otra posible explicación puede ser que el OS focal no es lo suficientemente grande para aumentar los niveles totales ROS en el fluido peritoneal. Por otra parte, un estudio hecho por Murphy et al demostró que el fluido peritoneal tiene niveles significativamente bajos de vitamina E, un antioxidante del suero. Esto sugiere que la cavidad peritoneal tiene menos protección AO, resultando en más susceptibilidad a OS. Esta creencia puede además respaldarse por un estudio del 2007 por Mier-Cabrera et al. Ellos reportaron el efecto del suplemento de vitamina C y E en marcadores periféricos OS tales como niveles de plasma de malondialdehído (MDA) y hidroperóxidos lípidos (LOOHs) en mujeres con endometriosis. Los autores encontraron que los niveles de MDA y LOOHs eran significativamente más bajos luego de la intervención terapéutica con suplementos de vitaminas C y E, a pesar que los suplementos de vitamina C y E no tienen ningún efecto sobre tasas de embarazo después de la terapia.¹⁹

Los investigadores han notado que el gen mitocondrial en el tejido endometriótico se reorganiza después de su supresión. El endometrio ectópico y eutócico ha mostrado expresión de gen diferente, incluyendo 904 genes diferencialmente expresados y expresión diferencial de la familia de genes glutathione-S-transferase, la cual está involucrada en el metabolismo glutathione antioxidante. La proliferación de células y angiogénesis son respuestas celulares a OS que también pueden ser determinadas por expresión diferencial de genes.²⁰ También radicales libres tales como NO y peróxido de hidrógeno activan el factor transcripcional, factor nuclear $\kappa\beta$, y activador de proteína 1, que median la expresión de moléculas de adhesión celular, involucradas en célula-célula y tejido celular vinculante.²¹ La expresión de moléculas de adhesión celular es un fenómeno muy importante para la iniciación y progreso del proceso de adhesión entre tejido ectópico endometrial y tejido mesotelial.

ROS y Antioxidantes

Las especies de oxígeno reactivas tales como anión superóxido, peróxido de hidrógeno, y el radical de hidroxilo, son tipos de oxidantes que pueden atacar las biomoléculas tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los

antioxidantes por otra parte, pueden ayudar a prevenir ese daño. Hay dos tipos: antioxidantes enzimáticos tales como catalasa y SOD y antioxidantes no enzimáticos tales como vitamina C y glutatión.²² Los antioxidantes estabilizan ROS donando electrones a radicales libres a base de oxígeno.²³ En el líquido folicular de pacientes saludables, los antioxidantes protegen a los oocitos de daños ROS. En la endometriosis, la producción ROS aumenta debido a estimulación de las células mononucleares del líquido peritoneal y macrófagos.²⁴ En algunos casos, el fluido peritoneal en mujeres con endometriosis contiene aumento en las concentraciones de NO y actividad de óxido nítrico synthase inducible (iNOS). Concentraciones de NO anormalmente elevadas, según fueren generadas por macrófagos activados, pueden contrarrestar la fertilidad alterando: la composición del ambiente del líquido peritoneal, procesos de ovulación, transporte de gametos, interacción de espermatozoides-ooocito, fertilización, y desarrollo embrionario precoz.²⁵ Se ha demostrado que el contenido de nitrito de líquido peritoneal es más alto en mujeres con endometriosis. El interferón alfa y el interferón gamma con lipopolisacárido (LPS) puede activar a los macrófagos en el líquido endometriótico peritoneal y aumentar el iNOS y la producción de NO. Los niveles de complejos de proteínas modificadas por oxidación de los lípidos los cuales son fuertes quimiotaxinas para monocitos e inductores de secreción de citoquina en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis, también son aumentados.¹³

El óxido nítrico regula la producción de edema en el estroma endometrial, lo cual es un paso importante para el crecimiento endometrial durante el ciclo menstrual, implantación del embrión y contracción uterina. En mujeres saludables fértiles las contracciones en el miometrio sub endometrial varían con las fases del ciclo menstrual, pero en mujeres con endometriosis se ha observado hiperperistalsis y disperistalsis uterino.¹³ La producción excesiva de NO puede perturbar las contracciones uterinas y la función tubaria, impidiendo la fertilización e implantación y llevar a fecundidad comprometida y aborto espontáneo.

Para la receptividad uterina, la alfa V integrina 3 es el mejor marcador de moléculas adhesivas. Sus niveles y los de eNOS tienen los mismos patrones de expresión a través del ciclo menstrual. Ambos están localizados predominantemente en el epitelio glandular endometrial.¹³ En casos de endometriosis, sin embargo, cuando la expresión eNOS en epitelio luminal y glandular aumenta, la expresión integrina alpha V beta 3 disminuye. El prominente aumento en eNOS durante la fase media lútea y la disminución en la integrina alpha V beta 3 llevó a dificultades de implantación en endometriosis. Ya que

NO puede inducir apoptosis de célula endometrial, los altos niveles de NO en el endometrio pueden también perjudicar la implantación y el desarrollo del embrión.¹³

Se ha descrito que el endometrio de las mujeres con endometriosis tiene niveles elevados de NO y NOS²⁵ y aumento de expresión de NOS. La expresión NOS alterada puede afectar la receptividad endometrial y obstaculizar la implantación del embrión. Las desviaciones en la expresión de genes endoteliales NOS, también puede inducir angiogénesis endometrial, facilitando por ello el desarrollo de la endometriosis.²⁵

El aumento de la expresión de manganeso y cobre / zinc SOD (enzimas de defensa) ha sido visto en el endometrio de mujeres con endometriosis y adenomiosis a través del ciclo menstrual.¹³ Además, expresiones aberrantes de glutatión peroxidasa y xantina oxidasa han sido encontradas en ambos endometrios eutócicos y ectópicos.¹³ Este cambio en niveles de enzimas antioxidantes pueden llevar a OS significativo en endometriosis.

Niveles circulantes de OS de otras fuentes, tales como el endometrio e implantes endometriales ectópicos, pueden también contribuir a la patogénesis de la endometriosis. El endometrio de pacientes con endometriosis tiene un aumento de lípidos – proteína de modificación compleja resultando en altas concentraciones de peróxido lipídico.^{11,17} Los epítomos que se producen como un resultado de peroxidación de los lípidos se han encontrado en las áreas enriquecidas de macrófagos del endometrio y de implantes de endometriosis.²⁶ Un estudio mostró que altos niveles de varios antioxidantes inhiben la proliferación de células de estromas endometriales y que niveles moderados de OS promueven la proliferación de células de estromas endometriales. También se encontró que el nivel más alto de la prueba de OS inhibe la proliferación. Esto puede ser atribuido a la dosis-respuesta bifásica a OS en la cual solamente dosis moderadas de ROS instigan el crecimiento/proliferación, mientras que dosis más altas no pueden, debido a efectos citotóxicos directos y tasas más altas de apoptosis.²⁷

La paraoxanase-1 sérica es una lipoproteína de alta densidad (HDL) asociada que previene la modificación oxidativa de lipoproteína de baja densidad (LDL). Un estudio conducido por Verit et al en el 2008 comparó la actividad de PON-1 sérica en mujeres con endometriosis con la de controles saludables.²⁸ La actividad del PON-1, niveles de LOOH, triglicérido (TG), colesterol total (TC), y niveles HDL y LDL fueron medidos. La actividad de PON-1 fue significativamente más baja y los niveles de LOOH fueron significativamente mayores en mujeres con endometriosis moderada a severa que en mujeres

con endometriosis leve y controles. También se observó la actividad PON-1 más baja en mujeres con endometriosis leve comparada con los controles. Una correlación significativa negativa fue encontrada entre la actividad PON-1 y etapa de enfermedad. La actividad de PON-1 y los niveles de HDL disminuyeron, mientras que los niveles de LOOH, TG, TC y LDL fueron mayores en todas las mujeres con endometriosis que en los controles. La actividad reducida de suero PON-1 y aumento de niveles LOOH son piezas de evidencia que sugieren que el OS juega un papel en la fisiopatología de la endometriosis. La actividad PON-1 puede ser usada indirectamente para detectar endometriosis, pero un diagnóstico oficial requiere confirmación histopatológica.

El Rol del Hierro

Los eritrocitos de la menstruación retrógrada producen los factores pro – inflamatorios hemoglobina y hemo, los cuales contienen la molécula redox generadora de hierro.²⁹ La presencia del hierro,¹² lo mismo que los macrófagos¹³ y contaminantes ambientales tales como bifenilos policromados³⁰ pueden romper el balance entre ROS y los antioxidantes en el fluido peritoneal. La sobrecarga de hierro provoca daño mediado de hierro, lesión oxidativa, e inflamación, llevando a la patogénesis de la endometriosis.

En el caso de la endometriosis, la fuente de sobrecarga de hierro en la cavidad pélvica es un resultado de lisis de eritrocitos pélvica. Bajo condiciones normales, la cavidad pélvica tiene mecanismos para contraatacar el reflujo de eritrocitos. Sin embargo, se ha sugerido que las mujeres con endometriosis han forzado mecanismos peritoneales protectores debido a una de dos hipótesis: (1) abundancia de reflujo o (2) capacidad AO defectuosa. El resultado es la acumulación de hierro. Los estudios indican que la sangre de lesiones sangrantes en el endometrio ectópico contribuye significativamente a la abundante población de eritrocitos.^{5,31} Estudios en modelos experimentales de ratón imitando condiciones de menstruación retrógrada y lesiones sangrantes han confirmado el origen de la sobrecarga de hierro en la cavidad pélvica. En un estudio, la endometriosis fue inducida en ratones. Depósitos de hierro iguales a los encontrados en la endometriosis humana fueron observados en lesiones que habían sido inducidas con corrientes menstruales inyectadas o células con eritrocitos.^{5,32,33} Los macrófagos peritoneales fagocitan un número de eritrocitos que entran en la cavidad pélvica. La Hemoxygenase 1 (HO-1) metaboliza la hemoglobina y libera hierro. El hierro es incorporado en los macrófagos como ferritina o es liberado en el líquido peritoneal

donde se junta con Transferrina (Tf), como transportador de hierro.

Defrere et al demostró que las células ectópicas endometriales pueden incorporar Tf y metabolizar éste en ferritina.³² Este concepto fue después demostrado por Mizuuchi et al, quien estudió la expresión de receptor transferrin (TfR) por las células endometriales.³⁴ Numerosos estudios y modelos murinos de endometriosis todos han observado la presencia de conglomerados de hierro en lesiones endometriósicas. Adicionalmente, las lesiones ectópicas en la cavidad peritoneal liberan Hp. La hemoglobina liberada por los eritrocitos se une a Hp para formar complejo Hb-Hp. Este complejo es endocitado por macrófagos los cuales son saturados con Hp, significando esfuerzo en los mecanismos peritoneales protectores.

En la endometriosis, el número de macrófagos peritoneales es aumentado y son también más altamente activados, resultando en inflamación crónica. La lesión oxidativa ocurre cuando el hierro es continuamente descargado a los macrófagos peritoneales, impidiendo que la ferritina se almacene y secuestrando el hierro. Consecuentemente, el hierro genera radicales libres e interrumpe el balance entre la producción ROS y la defensa antioxidante, resultando OS.

En el 2003, Wagener et al, estudió el sistema de desintoxicación HO-1 para demostrar la asociación entre la sobrecarga de hierro y subsiguiente OS contribuyendo a la endometriosis. Hemo juega un papel crítico en una amplia variedad de enzimas y también aumenta la expresión genética. Con respecto a endometriosis la concentración de HO-1 (una enzima hemo degradante) es baja debido a pobre expresión por macrófagos y células mesoteliales. HO-1 funciona para degradar hemo y generar CO, bilirrubina y ferritina. Estos productos de degradación sirven como un mecanismo de defensa desintoxicando y protegiendo contra efectos adversos del estrés oxidativo. Consecuentemente, bajas concentraciones de HO-1 vistas en endometriosis resultan en un sistema deteriorado de desintoxicación y subsiguiente OS.

El estrés oxidativo puede causar daño local al mesotelio peritoneal.^{30,35} Normalmente, el revestimiento mesotelial sirve como una barrera protectora a la adhesión de fragmentos endometriales menstruales. Sin embargo, debido a su estado frágil, el mesotelio puede fácilmente ser roto en presencia de OS, resultando en sitios de adhesión en la superficie. Demir et al mostró que el factor de efluentes menstrual de la unión hierro-proteína Hb, es perjudicial al mesotelio. Esto apoya la teoría anterior, ya que el hierro es un factor que se sabe que induce stress oxidativo (OS), causando daño oxidativo macromolecular, lesión tisular

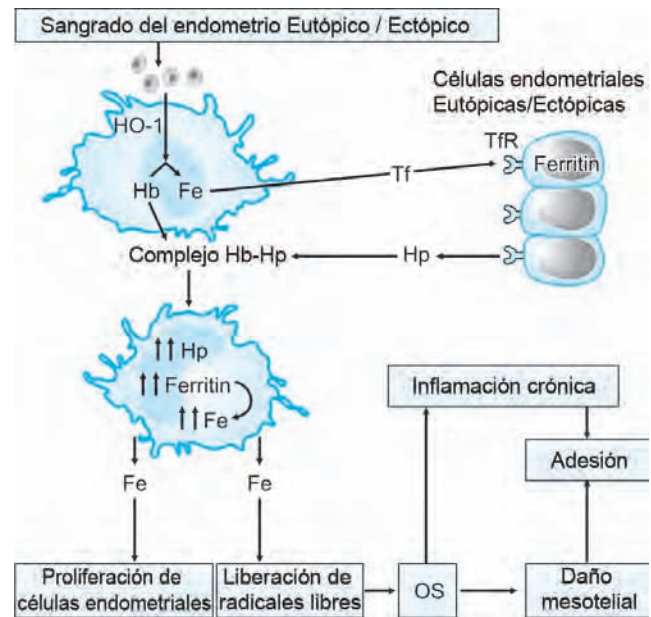


FIGURA 5-1: Inflamación crónica y adhesiones en la endometriosis. El sangrado del endometrio eutópico y del endometrio ectópico causa liberación de eritrocitos en la cavidad peritoneal. Los macrófagos peritoneales fagocitan los eritrocitos. HO-1 metaboliza el componente Hb de los eritrocitos y subsecuentemente liberan Fe. Fe es transportado via Tf para unir TfR en las células endometriales eutópicas y ectópicas. Una vez unidas se incorpora a la ferritina. Las células endometriales eutópicas y ectópicas sintetizan Hp. Hb es liberada de los macrófagos peritoneales para unirse a Hp, formando el complejo Hb-Hp. Los macrófagos fagocitan el complejo Hb-Hp para ser saturados, impidiendo el mecanismo peritoneal protector, resultante en aumento de Hp, ferritina y Fe. La liberación consecuente de Fe de macrófagos saturados resulta en inflamación crónica y OS, llevando finalmente a adhesiones. HO-1: hemo oxigenasa -1; Hb: hemoglobina; Fe: hierro; Tf: transferrina; TfR: receptor transferrin; Hp: haptoglobina; complejo Hb-Hp: complejo hemoglobina- haptoglobina; OS: estrés oxidativo.

o inflamación crónica.³⁷

La sobrecarga de hierro además contribuye al desarrollo de endometriosis promoviendo la proliferación de células epiteliales. Defere et al, creó un modelo de endometriosis murina para estudiar el efecto de la sobrecarga de hierro sobre el endometrio ectópico.³² El estudio demostró como una inyección de eritrocitos aumentó la actividad proliferativa de células epiteliales en lesión endometriósicas mientras la administración de deferoxamina (DFO) drásticamente la inhibía.

Las especies de oxígeno reactivo afectan la regulación del factor transcripcional, NF-kB.³⁸ NF-kB es responsable de la expresión de citoquinas pro inflamatorias, factor de crecimiento, factor angiogénico, adhesión de moléculas, y enzimas inducibles iNOS y COX-2.³⁹ Estos productos todos juegan un papel en el desarrollo de la endometriosis induciendo la adhesión de fragmento endometrial, proli-

feración, y neovascularización.⁴⁰ Un estudio por Lousse et al encontró que la actividad NF- κ B en macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis era significativamente mayor que en los controles (Figura 5-1).⁴¹

Rol del TNF- α en Patogénesis de la Endometriosis

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina pleiotrópica, es producida y activada por un número de tipos de células incluyendo, pero sin limitarse a, neutrófilos, linfocitos, y macrófagos. TNF- α es una citoquina mayor pro inflamatoria que se conoce que perjudica la producción de glutatión (GSH) mediante algunos mecanismos, creando un ambiente conducente al desarrollo de OS. Este ciclo patogénico de alteraciones GSH y aumento de producción TNF- α , podría estar activo en el tracto reproductivo femenino en endometriosis. Un estudio *in vitro* investigando infertilidad asociada con endometriosis ha mostrado que la calidad del espermatozoide disminuye después de la incubación con TNF- α en una manera dependiente de dosis y tiempo.

Las acciones de TNF- α , incluyen la activación de células Th,⁴³ sobrerregulación de proteínas metalomatrix en conjunto con IL-1,⁴⁴ instigación de efectos angiogénicos y citotóxicos sobre objetivos en concierto con IL-1 e IL-6, atracción de neutrófilos y estimulación de neutrófilos de adhesión a células endoteliales, y la producción de IL-1, oxidantes y PGE2.⁴⁴ La secreción del factor de necrosis tumoral alfa es estimulada por IL-1 y endotoxina bacterial.⁴⁴ Cuando es mediado por IL-8, se ha conocido que TNF- α promueve el crecimiento de células endometriósicas.⁴⁵ Niveles elevados de TNF- α en el líquido peritoneal han estado asociados con la endometriosis⁴⁶⁻⁴⁹ en comparación con mujeres que no tienen la enfermedad o mujeres con infertilidad idiopática.⁴⁴ También se han encontrado mayores concentraciones de receptores TNF- α (TNFR), TNFR-1 y TNFR-II en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis.⁴⁴ El factor de necrosis tumoral alfa, no ha estado asociado con la severidad o etapa de la enfermedad.⁵⁰ Sin embargo una frecuencia menor de TNF- α 1031 con polimorfismo en la región promotora del gen TNF- α fue encontrado en los casos más severos de endometriosis en un estudio japonés, sugiriendo que el polimorfismo tiene un mecanismo protector.⁵¹ El TNF- α acompañado de IL-6 en el líquido peritoneal fue encontrado por Bedaiwy y colegas y demostró ser un marcador sensitivo y específico para diagnosticar individuos con y sin la enfermedad a un nivel de 15 pg/mL, la sensibilidad fue 100% y la especificidad era 89%, a un nivel de 20 pg/mL, la sensibilidad era de 96% y la especificidad era 95%.⁵⁰

Interleucina 6

Interleucina 6 (IL-6) no solamente regula la secreción de citoquinas, sino también juega un papel importante en eventos de implantación y regulación de crecimiento de células endometriales.⁴³ Interleucina 6 es producido en monocitos, macrófagos, células endoteliales, células vasculares de músculo suave, y células estromales, epiteliales y endometriales.⁵² Se ha sugerido que la IL-6 y otras citoquinas inflamatorias contribuyen con el mantenimiento de la endometriosis peritoneal.⁵³

Un estudio conducido por Sharpe-Timms et al, intentó demostrar la relación entre IL-6 y endometriosis. El tejido endometriósico es un tejido bioquímicamente activo que segrega y sintetiza numerosas proteínas. De interés son las proteínas de endometriosis (Endo), en particular Endo-I la cual es una forma única de haptoglobina que requiere IL-6 para expresión máxima. Haptoglobina (Hp) es predominantemente sintetizada por el hígado en respuesta a inflamación o lesión,⁵⁴ sin embargo una variedad de otros tejidos han demostrado que sintetizan Hp,⁵⁵⁻⁶³ incluyendo lesiones endometriósicas. Endo-I se diferencia a sí misma de Hp hepática en que es segregada en una forma glucosilada.⁵⁵ La alteración en el patrón de la glucosilación de proteína inicia el proceso fagocítico y permite que Endo-I se una a los macrófagos peritoneales,⁶⁴ iniciando por ello la respuesta inmune vista en mujeres con endometriosis. Cuando se une a los macrófagos peritoneales, Endo-I bloquea la capacidad fagocítica de los macrófagos interfiriendo con la adherencia. La función alterada de los macrófagos provoca producción de mediadores inflamatorios, tales como IL-1, IL-6 y TNF- α .⁶⁵⁻⁶⁷ A su vez, estas citoquinas funcionan para regular al máximo la expresión de Endo-I, creando un lazo positivo de "feed-forward" entre haptoglobina endometriósicas e IL-6.⁶⁸ La Interleucina 1 (IL-1) en el líquido peritoneal instiga la producción de IL-6, y por lo tanto exacerba los efectos inflamatorios del IL-6.⁴⁴ La concentración de IL-6 en el líquido peritoneal se encontró que era significativamente mayor en mujeres con endometriosis que en sujetos de control⁶⁹ y puede ser usada para diferenciar entre mujeres con y sin la enfermedad con una alta especificidad (67%) y sensibilidad (90%).⁵⁰ Los niveles de IL-6 son también significativamente mayores en mujeres con un gran número de implantes.⁷⁰ La Interleucina 6 también ha sido encontrada elevada en el suero de mujeres con endometriosis,⁷¹ ya que la IL-6 es producida por ambos endometriosis eutócicos y ectópicos. Sin embargo, usando niveles de suero como una herramienta independiente tiene valor limitado al predecir la enfermedad.⁷²

Papel de la Leptina en Endometriosis

La leptina es considerada una citoquina clase I debido a su papel en el crecimiento y maduración de células.⁷³ La misma es producida principalmente en el tejido adiposo, pero también en los folículos de ovario humanos (células granulosa y cumulus), placenta, estómago y músculo esquelético. Los receptores de leptina se encuentran en una plétora de tejidos, incluyendo células endoteliales,⁷⁴ células T,⁷⁵ y endometrio.⁷⁶ La expresión de leptina es inhibida por testosterona y aumentada por los esteroides sexuales de ovario.⁷⁷

A pesar de que la leptina ayuda a regular la ingesta de alimentos y juega un papel en el balance de energía y hematopoesis, los niveles de líquido peritoneal han sido positivamente correlacionados con la etapa III y IV de la endometriosis⁷³ y dolor pélvico crónico co-mórbido.⁷² Sin embargo, no se encontró correlación con niveles de leptina y de infertilidad asociada con la endometriosis⁷² o endometriosis de ovario.⁷³ Una posible explicación de la diferencia es que la leptina es libre de difusión en el líquido peritoneal en la endometriosis peritoneal mientras que éste es secuestrado en el líquido cístico de endometriomas de ovario.⁷⁸ Se ha encontrado que la leptina promueve la actividad neoangiogénica por la regulación de VEGF.⁷⁹ La citoquina también promueve la invasión de la matriz extracelular por células estromales ectópicas endometriales vía aumento de expresión de metaloproteinasas⁷⁷ de la matriz bcl2, y adhesión molecular intracelular.⁷⁷ La leptina es producida durante la fase aguda de respuesta inflamatoria y actúa como una proteína reactiva con IL-1 beta durante inflamación sistémica y fiebre.⁸⁰ Además, niveles de leptina aumentan significativamente en respuesta a infección aguda y sepsis y tiene un efecto instigante sobre proliferación de células linfocitos CD4+ T, fagocitosis de macrófagos y secreción IL-1 y TNF α (ambas citoquinas inflamatorias). El factor hipoxia inducible 1 α (HIF-1 α), trabajando en conjunto con citoquinas pro inflamatorias tales como IL-1 β y prostaglandina, aumenta los niveles de leptina en células ectópicas estromales endometrióticas debido a estrés hipóxico. (<1%O₂) en la cavidad peritoneal.⁸¹

Conclusión

El estrés oxidativo juega un papel integral en la patogénesis de la endometriosis que resulta en aumento de generación de radicales libres y/o disminución de niveles de captación de antioxidantes. Si hay una relación de causa-efecto entre exceso de radicales libres y la fisiopatología de estas condiciones, aún permanece sin ser demostrada.

A pesar de todo, parece razonable investigar el papel de agentes antioxidantes en la prevención y tratamiento de endometriosis. Estos pueden ayudar a mejorar la extensión de lesiones y ayudar a reducir la severidad de síntomas y cualesquiera complicaciones subsecuentes que se desarrollen. Entonces, la identificación de marcadores OS y marcadores de función inmune alterada tales como IL-6, TNF alfa, IL-8, IL-1 beta y PON-1 en el suero y líquido peritoneal como una opción no invasiva para diagnosticar la enfermedad y calibrar su severidad es importante pero está todavía en investigación. Además, la sobrecarga de hierro contribuye al desarrollo de la endometriosis promoviendo la proliferación de células epiteliales, y el papel que DFO juega en inhibir el crecimiento de la lesión representa una excitante nueva forma de investigación.

Referencias

1. Eltabbakh GH, Bower NA. Laparoscopic surgery in endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2008;60:323-30.
2. Falcone T, Mascha E. The elusive diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;80:886-88.
3. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:41-61.
4. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364:1789-99.
5. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151-54.
6. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006;21:1839-45.
7. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:125-34.
8. Te LR, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60:1147-73.
9. Mungyer G, Willemsen WN, Rolland R, Vemer HM, Ramaekers FC, Jap PH, et al. Cell of the mucous membrane of the female genital tract in culture: a comparative study with regard to the histogenesis of endometriosis. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1987;23:111-17.
10. Park JK, Song M, Dominguez CE, Walter MF, Santanam N, Parthasarathy S, et al. Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1772-77.
11. Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril.* 2003;79:1288-93.
12. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2004;9:338-47.
13. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13:390-98.
14. Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1999;71:1115-18.

15. Arumugam K, Dip YC. Endometriosis and infertility: the role of exogenous lipid peroxides in the peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1995;63:198-99.
16. Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril*. 1997;68:826-30.
17. Polak G, Koziol-Montewka M, Niedzwiadek J, Tarkowski R, Sidor-Wojtowicz A, Kotarski J. [Lipid peroxides, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interferon gamma (IFN-gamma) in peritoneal fluid from infertile women with minimal and mild endometriosis]. *Ginekol Pol*. 2001;72:422-26.
18. Ho HN, Wu MY, Chen SU, Chao KH, Chen CD, Yang YS. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12:2810-15.
19. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100:252-56.
20. Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Jailwala P, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology*. 2006;147:232-46.
21. Defrere S, Donnez J, Moulin P, Befahy P, Gonzalez-Ramos R, Lousse JC, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human endometrial stromal and epithelial cells is regulated by interferon-gamma but not iron. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;65:145-54.
22. Sikka SC. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *J Androl*. 2004;25:5-18.
23. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:126-34.
24. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1987;13:78-82.
25. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:349-60.
26. Murphy AA, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16:263-73.
27. Foyoz N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 3: 1019-22.
28. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod*. 2008 ;23:100-04.
29. Reubinoff B, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients, To biopsy or not to biopsy? *Hum Reprod*. 1996;11:2071-75.
30. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77:861-70.
31. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update*. 2002;8:84-88.
32. Defrere S, Van Langendonck A, Vaesen S, Jouret M, Gonzalez Ramos R, Gonzalez D, et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Hum Reprod*. 2006;21:2810-16.
33. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Eggermont J, Donnez J. Characterization of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod*. 2004;19:1265-71.
34. Mizuuchi H, Kudo R, Tamura H, Tsukahara K, Tsumura N, Kumai K, et al. Identification of transferrin receptor in cervical and endometrial tissues. *Gynecol Oncol*. 1988;31:292-300.
35. Arumugam K, Yip YC. De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions. *Fertil Steril*. 1995;64:62-64.
36. Demir AY, Demol H, Puype M, de Goeij AF, Dunselman GA, Herrler A, et al. Proteome analysis of human mesothelial cells during epithelial to mesenchymal transitions induced by shed menstrual effluent. *Proteomics*. 2004;4:2608-23.
37. Hippeli S, Elstner EF. Transition metal ion-catalyzed oxygen activation during pathogenic processes. *FEBS Lett*. 1999;443:1-7.
38. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:67-101.
39. Viatour P, Merville MP, Bours V, Chariot A. Phosphorylation of NF-kappaB and IkappaB proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30(1):43-52.
40. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75:1-10.
41. Lousse JC, Defrere S, Van Langendonck A, Gras J, Gonzalez-Ramos R, Colette S, et al. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid. *Fertil Steril*. 2008
42. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril*. 2005;83:1665-73.
43. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32:162-70.
44. Gupta S, Agarwal A, Sekhon L, Krajcir N, Cocuzza M, Falcone T. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva Ginecol*. 2006;58:527-51.
45. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:824-29.
46. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 1988;50: 573-79.
47. Overton C, Fernandez-Shaw S, Hicks B, Barlow D, Starkey P. Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 1996 ;11:380-86.
48. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:265-70.

49. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 1991;26:62-67.
50. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod.* 2002;17:426-31.
51. Asghar T, Yoshida S, Kennedy S, Negoro K, Zhuo W, Hamana S, et al. The tumor necrosis factor-alpha promoter -1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population. *Hum Reprod.* 2004;19:2509-14.
52. Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Hum Reprod.* 1993;6:793-98.
53. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1431-37.
54. Pos O, van Dijk W, Ladiges N, Linthorst C, Sala M, van Tiel D, et al. Glycosylation of four acute-phase glycoproteins secreted by rat liver cells in vivo and in vitro. Effects of inflammation and dexamethasone. *Eur J Cell Biol.* 1988;46:121-28.
55. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod.* 1998;58:988-94.
56. Pelletier N, Boudreau F, Yu SJ, Zannoni S, Boulanger V, Asselin C. Activation of haptoglobin gene expression by cAMP involves CCAAT/enhancer-binding protein isoforms in intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.* 1998;439:275-80.
57. D'Armiento J, Dalal SS, Chada K. Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene.* 1997;195:19-27.
58. Olson GE, Winfrey VP, Matrisian PE, Melner MH, Hoffman LH. Specific expression of haptoglobin mRNA in implantation-stage rabbit uterine epithelium. *J Endocrinol.* 1997;152:69-80.
59. O'Bryan MK, Grima J, Mruk D, Cheng CY. Haptoglobin is a Sertoli cell product in the rat seminiferous epithelium: its purification and regulation. *J Androl.* 1997;18:637-45.
60. Hoffman LH, Winfrey VP, Blaue GL, Olson GE. A haptoglobin-like glycoprotein is produced by implantation-stage rabbit endometrium. *Biol Reprod.* 1996;55:176-84.
61. Kliffen M, de Jong PT, Luider TM. Protein analysis of human maculae in relation to age-related maculopathy. *Lab Invest.* 1995;73:267-72.
62. Friedrichs WE, Navarrijo-Ashbaugh AL, Bowman BH, Yang F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;209:250-56.
63. Yang F, Friedrichs WE, Navarrijo-Ashbaugh AL, deGraffenried LA, Bowman BH, Coalson JJ. Cell type-specific and inflammatory-induced expression of haptoglobin gene in lung. *Lab Invest.* 1995;73:433-40.
64. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:593-623.
65. Oh SK, Ross S, Walker J, Zeisel S. Role of a SER immune suppressor in immune surveillance. *Immunology.* 1988;64:73-79.
66. Yong K, Khwaja A. Leucocyte cellular adhesion molecules. *Blood Rev.* 1990;4:211-25.
67. Fan ST, Edgington TS. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. *J Immunol.* 1993;150:2972-80.
68. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2553-61.
69. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1522-26.
70. Mahnke JL, Dawood MY, Huang JC. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;73:166-70.
71. Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril.* 2008;89:1073-81.
72. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod.* 2006;21:788-91.
73. Wertel I, Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Leptin is not involved in the pathophysiology of endometriosis-related infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:206-09.
74. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998;281:1683-86.
75. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394:897-901.
76. Kitawaki J, Koshiha H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1946-50.
77. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004;82:4-11.
78. De Placido G, Alviggi C, Carravetta C, Pisaturo ML, Sanna V, Wilding M, et al. The peritoneal fluid concentration of leptin is increased in women with peritoneal but not ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2001;16:1251-54.
79. Styer AK, Sullivan BT, Puder M, Arsenault D, Petrozza JC, Serikawa T, et al. Ablation of leptin signaling disrupts the establishment, development, and maintenance of endometriosis-like lesions in a murine model. *Endocrinology.* 2008;149:506-14.
80. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2483-87.
81. Wu MH, Chen KF, Lin SC, Lgu CW, Tsai SJ. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha. *Am J Pathol.* 2007;170:590-98.

Capítulo 6

Relevancia de Genética para Endometriosis

Resumen

Hay un interés creciente en la identificación de susceptibilidad de genes o variantes DNA que predisponen a las mujeres a endometriosis. Sin embargo, el progreso ha sido dolorosamente lento. En este artículo, examinaremos el inicio y supuestos detrás del esfuerzo de buscar los genes susceptibles a endometriosis, expondremos complejidades en la relación del genotipo-fenotipo en endometriosis y discutiremos la relevancia de la investigación genética en endometriosis.

Introducción

En la reunión anual en el 2002 de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, celebrada en Seattle, fue hecha una predicción bastante confiable de que dentro de alrededor cinco años, por lo menos un gen con susceptibilidad a endometriosis será identificado. Siete años han transcurrido desde entonces sin piedad, pero hasta el momento ni un solo gen ha sido ni está cerca de ser identificado. Esta predicción parece hacerse eco de la famosa cita de Niels Bohr: “La predicción es muy difícil, especialmente acerca del futuro”.

La dificultad en la predicción del futuro, para una enfermedad enigmática tal como endometriosis cuya etiología es pobremente entendida y, consecuentemente, hay una necesidad urgente de nuevos productos terapéuticos con bajo perfil de efectos secundarios. Una cuestión interesante es la razón por la cual la predicción no se materializó. En efecto existe un interés creciente en la identificación de genes de variantes DNA que predisponen a las mujeres a endometriosis. Una investigación PubMed con las palabras “endometriosis” y “polimorfismo”, mostró que desde 1996, cuando el primer reporte sobre asociación genética de endometriosis con GSTM1 polimorfismo fue publicado, el número de publicaciones ha crecido casi de forma exponencial (**Figura 6-1**).

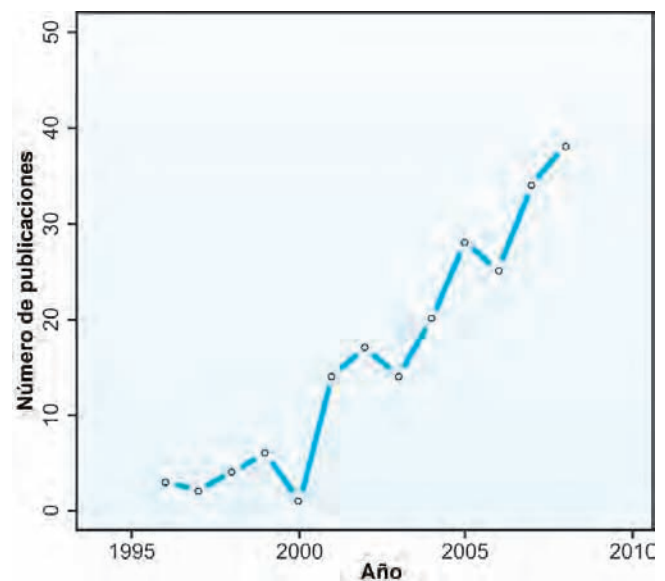


FIGURA 6-1: Crecimiento de publicaciones sobre endometriosis y polimorfismos. El número en el 2008 fue proyectado basado en el número de publicaciones indexadas en PubMed en la primera mitad del 2008 y se duplicó.

¿Se ha realizado algún avance en la identificación de la susceptibilidad de genes de endometriosis alguna vez? ¿Ha ayudado la investigación genética de la endometriosis a entender mejor la patogénesis de la endometriosis en modo alguno como se prometió? ¿Qué impidió la materialización de la predicción nefasta? ¿Cuál es la relevancia de genética a la investigación de endometriosis? Estos temas son obviamente relevantes para la investigación de endometriosis. En este documento, repasaré estos temas.

Apelaciones de Identificación de Susceptibilidad a Genes de Endometriosis

Se cree que la endometriosis es una enfermedad poligénica, y, como tal, los genes o variantes genéticos que predisponen a las mujeres a endometriosis pueden ser

identificados a través de uniones genéticas o estudios de asociación.² Una vez que un gen o mayoría de genes son identificados, la caracterización de sus funciones en teoría no solamente ayudan a entender mejor las interacciones genotipo – fenotipo sino también aumentan el desarrollo de terapias específicas y/o medidas preventivas e identificación de esas mujeres con mayor riesgo de desarrollar endometriosis.² También se espera que una vez se conozca el riesgo de combinaciones particulares de genotipo y exposición ambiental, intervenciones médicas tales como cambio en el estilo de vida, puedan entonces ser instituidas para identificar grupos de alto riesgo o individuos, con el propósito de prevenir la enfermedad.³

Conceptualmente, la identificación de susceptibilidad de genes de endometriosis es bastante sencilla, a pesar de que su exitosa ejecución no requiere un diseño de estudio cuidadoso, genotipo meticuloso y análisis riguroso estadístico⁴ ni demandará recursos sustanciales adelantados. Los estudios de ligamiento identifican genes de interés a través de marcadores de DNA físicamente unidos con los genes putativos en datos de pedigrí.⁵ Los estudios de asociación, por otra parte, identifican genes de interés a través de la identificación de correlaciones entre variantes genéticas y diferencias de fenotipo en una escala de población, a menudo a través de la detección de diferentes frecuencias de genotipo en casos y controles.⁶

Con avances rápidos en tecnología genómica, la velocidad y rendimiento de genotipo han sido grandemente mejoradas mientras el costo de genotipo por muestra ha disminuido sustancialmente. Esto, junto con la simplicidad conceptual y el pago prometido de enormes ganancias hace el acercamiento genético a endometriosis muy atractivo a muchos investigadores quienes no están satisfechos con el lento progreso en la investigación de endometriosis.

Una Revisión de la Realidad: Mucho que Hacer Acerca de muy Poco?

La simplicidad conceptual, conjuntamente con tecnologías fácilmente disponibles, aparentemente impulsó el aumento de intereses, entusiasmo y confianza en la búsqueda de susceptibilidad de genes de endometrio, y bien pudiera ser la base de la predicción 2002.

Sin embargo, el éxito o fracaso de cualquiera de los estudios de ligamiento o de asociación depende de forma decisiva de que la enfermedad tiene un componente genético o más precisamente *hereditario*. Para enfermedades complejas tales como endometriosis en la cual ambos,

genes y ambientes pueden estar involucrados, solamente para demostrar, más allá de dudas razonables, que la enfermedad tiene un componente hereditario anterior, irónicamente, identificar algunos genes no es tarea fácil para poblaciones exogámicas tales como los humanos.

Mientras algunos estudios, a través de modelos estadísticos, confidencialmente reportan que para una enfermedad de interés un cierto porcentaje de variación en un fenotipo de enfermedad se debe a componentes genéticos y el resto a contraparte ambiental, estas afirmaciones tienen poca o ninguna relevancia práctica ya que los modelos estadísticos empleados a menudo implican hipótesis sin control o simplemente poco realistas, como ningún medio de interacción de genes. De hecho, no hay una ley inmutable en la naturaleza que dicte que los genes y el ambiente interactuarán en forma aditiva o multiplicativa, o sin ninguna dependencia de tiempo.

De hecho, Di y Guo recientemente cuestionaban la fuerza de la evidencia de que la endometriosis tiene un componente hereditario a través de la enumeración de deficiencias en estudios epidemiológicos de endometriosis familiares y genéticos.⁷ No es sorprendente, que tres meta análisis sobre la asociación de endometriosis y algunos polimorfismos genéticos que codifican las enzimas de desintoxicación de la dioxina y de biosíntesis de esteroides sexuales y sus receptores, no encontraron evidencia de asociación,⁸⁻¹⁰ a pesar de que el meta-análisis es conocido por tener tendencias de alza en estimados de riesgos, especialmente el “curso ganador” de primeros reportes.¹¹ Una reciente revisión de asociación genética de estudios de endometriosis encontró poca evidencia de que ciertos polimorfismos genéticos están asociados con aumento de riesgo de endometriosis.¹² Claro está que una revisión cuidadosa de publicaciones PubMed indicará que, por casi cualquier polimorfismo reportado como positivo asociado con endometriosis, tarde o temprano habrá uno o más estudios negativos. Reportes conflictivos parecen ser un contraste en asociación genética de estudios de endometriosis.

Contra este primer plano es la conciencia cada vez mayor de que la falta de replicación es un perenne y serio problema en estudios de enlace y asociación de enfermedades complejas tales como endometriosis.¹³⁻¹⁶ Por lo tanto, ha habido mucho calor, pero poco, en todo caso, la luz se ha derramado sobre la patogénesis de la endometriosis.

¿Entonces, que está pasando? ¿Son estos reveses inevitables en el camino hacia el éxito, o la punta de un iceberg señalizando algunas cuestiones más graves?

Agregación Familiar, Herencia y Genética de Endometriosis: Un Caso de Estudio

Como Di y Guo⁷ señalaron, la evidencia de que la endometriosis tiene un componente hereditario está lejos de ser impermeable. Aquí, la disección de un estudio familiar bastante reciente pero típico que muestra algunos retos inherentes en la demostración de que la endometriosis tiene un componente hereditario.

Kashima et al, informó de un estudio que demuestra una tendencia familiar para endometriosis y sugiere que la endometriosis tiene un factor genético en la patogénesis.¹⁷ Específicamente, “339 pacientes con endometriosis fueron cuestionadas acerca de endometriosis en sus hermanas”. Como control, 284 “mujeres fértiles saludables sin ninguna historia de endometriosis” fueron cuestionadas de manera similar. De 339 casos, 198 de ellos tenían un total de 251 hermanas, de las cuales 22 tenían endometriosis (8.8%). En contraste, se encontró que solamente 4 hermanas tuvieron endometriosis entre 262 hermanas del grupo de control (1.5%). Por lo tanto, “la relación de riesgo de endometriosis en hermanas era de 5.7”, y así los autores concluyeron que esto sugiere un factor genético en la patogénesis de la endometriosis.¹⁷

Mientras el resultado es ciertamente interesante, una inspección más íntima revela que la elección de los controles puede no ser totalmente apropiada. Específicamente los casos eran una generación menor que los controles (significa edad de 32.3 vs 56.3 años, una diferencia de 24 años). Ya que la prevalencia de la endometriosis parece estar aumentando en todo el mundo, la diferencia en la prevalencia entre los familiares de casos y controles puede ser atribuida al menos en parte al efecto de cohorte, el cual no fue adecuadamente controlado.

De hecho hay una señal reveladora de que la brecha generacional puede tener consecuencias si bien cada caso tuvo un promedio $251/339=0.74$ hermanas, su contraparte en el grupo de control tuvo $262/284=0.92$ hermanas, una diferencia que más probablemente refleja la tasa de natalidad decreciente en Japón. Ya que una fecundidad más alta se asocia con menores que se encontraban en el primer nacimiento y un mayor número de nacimientos, los cuales fueron reportados estar protegidos contra endometriosis,¹⁹ la elección de controles es parcial. El hecho de que todos los controles eran fértiles (por ejemplo multíparas) subraya además este punto. Además, ya que las mujeres sintomáticas pueden buscar atención médica más rápidamente si tienen un familiar con problemas similares que han consultado ya a un médico y ya que los casos pueden ser más diligentes que los controles en revisar el estado de la enfermedad en sus hermanas, estos

pueden ser prejuicios adicionales a favor de la conclusión de los autores.²⁰

Incluso si la agregación familiar de la endometriosis es auténtica, un punto importante que parece haber sido a menudo pasado por alto es que la agregación familiar no necesariamente sugiere la existencia de una susceptibilidad de gen para endometriosis. Más bien podría ser debido a la agregación familiar de factores de riesgo para endometriosis, ya que la agrupación de factores de riesgo puede también resultar en aparente agregación de enfermedades.²¹ De hecho, menores de edad en la menarquía se han identificado como un factor de riesgo para endometriosis.²² Pero las edades en la menarquía de hermanas han demostrado estar altamente correlacionadas.²³ Índice de masa corporal, duración de ciclos menstruales, y la cantidad de menstruación también han sido reportadas como factores de riesgo para endometriosis pero también pueden estar familiarmente correlacionados.²⁴ El reto más difícil es sacar la conclusión de que hay un componente hereditario en la etiología de la endometriosis ante la mayoría, si no todos los genes responsables y los factores ambientales son identificados.

Los estimados de herencia reportados también deben ser cuidadosamente evaluados. Por ejemplo, a menudo se establece que un cierto porcentaje de variación en prevalencia de endometriosis es debido a componentes genéticos. Sin embargo, todos los estimados de herencia dependen de manera decisiva en los modelos matemáticos más bien simples (sobre todo para facilitar los cálculos e interpretaciones) que no tienen en cuenta las posibles interacciones de genes ambientales.²⁵ Estos modelos bien se convierten en no identificables o son demasiado complejos para ser útiles cuando se introducen las interacciones del ambiente del gen o demandan datos de los que actualmente carecen.

También debe tenerse en cuenta, que a un nivel molecular, la mayoría de las enfermedades son genéticas, en el sentido de que cambios bioquímicos y patológicos y por último presentaciones clínicas están usualmente asociados con cambios estructurales o funcionales en genes. Pero estos cambios estructurales o funcionales (por ejemplo expresión) pueden no ser hereditarios y en consecuencia no son susceptibles de estudios de cartografía o asociación.

La validez de los estudios futuros epidemiológicos genéticos de endometriosis llama a la solidez metodológica y vigor que requiere escogencia apropiada de controles, ajuste para comprobación de tendencia, y ajuste para agregación familiar de factores de riesgo para la endometriosis. Como el mapeo genético/los estudios

de asociación son a menudo un compromiso costoso, un estudio cuidadosamente y meticulosamente ejecutado ahorrará una gran cantidad de confusiones en el largo recorrido.

Hay también una posibilidad que un fenotipo sea enteramente genético. Aún inmovilizar sus genes causales puede ser prácticamente difícil sino imposible. Esto pasa cuando el fenotipo es un el resultado de los efectos combinados de mucha segregación loci, cada una contribuyendo una porción minúscula de efecto individual constituyendo la poligénesis que contribuye al fenotipo, un escenario originalmente representado matemáticamente por RA Fisher. Si este es el caso, hay una correlación genética perfecta entre familiares, sin embargo la identificación de cada lugar individual sería una pesadilla.

La Relación Causal entre los Genes y la Endometriosis: ¿Existe?

Hay una persistente incertidumbre en cuanto a si el componente hereditario, si lo hubiere, es causal del desarrollo de endometriosis. Según lo señala Noble,²⁶ a pesar de que la palabra genes, fue acuñada por Wilhelm Johannsen a principios del siglo pasado casi medio siglo antes que la estructura del ADN fuere aclarada, el concepto había existido por algún tiempo y estaba basado en “la hipótesis silenciosa [que] fue hecha casi universalmente de que hay una relación 1:1 entre el factor genético (gen) y carácter.²⁷ En otras palabras, éste (gen) se refiere a la *totalidad* de las causas heredadas del fenotipo de interés. Sin embargo, el concepto de la definición, incluso la del gen, ha cambiado de manera espectacular, especialmente cuando se trata de la cuestión de la causalidad.²⁶ Sin embargo, los genes como originalmente fueron conceptualizados, no son los mismos que las secuencias de ADN a menos que adoptemos la opinión de que la herencia de todas las variaciones de fenotipo se originan exclusivamente de las secuencias ADN, ya que los genes son necesariamente la *causa* de fenotipos hereditarios.²⁶

Según lo han mostrado los extensos experimentos, virtualmente todos los clones de especies cruzadas, no se desarrollan hasta adultos, sugiriendo que la maquinaria celular, además de ADN genómico, son también importantes para el desarrollo. De hecho, lo que es transferido de padres a descendientes no es solo el ADN, la maquinaria de célula huevo, por ejemplo también es transferida. Por lo que es claramente incorrecto excluir la herencia no ADN de este proceso de transmisión de información. No tiene mucho sentido ver el gen funcionando sin el resto

de la maquinaria celular.²⁶ Recordar que solo el 1.1% de los humanos es genoma atravesado por exones, mientras que el 24% están en los intrones, siendo el 75% del genoma el ADN intergénico.²⁹ Existen también las variantes del empalme múltiple, varios exones e intrones, y varios modos en que el ADN está plegado en los cromosomas. Todo esto hace la estructura del genoma humano muy compleja y podría ser vista como una forma eficiente de codificación y transmisión de las causas “reales” de la actividad biológica, por ejemplo proteínas.²⁶ De hecho, la maquinaria celular, no simplemente lee el código del genoma, ésta también impone patrones extensivos de marcado y expresión en el genoma a través de mecanismos epigenéticos.³⁰ Así pues, en busca de genes de susceptibilidad de la endometriosis, pueden pasar por alto importantes fuentes de la causalidad.

Para estudios de asociación genética, los genes de susceptibilidad que predisponen a las mujeres a supuesta endometriosis a menudo se identifican a través de correlaciones significativas entre las variantes genéticas y las diferencias fenotípicas en una escala de población, a menudo mediante la detección de diferencia de las frecuencias genotípicas en los casos y controles.⁶ Sin embargo, la diferencia no puede revelar completamente la *totalidad* de las funciones de los genes identificados, ya que típicamente tenemos poca idea de cuales son todos los efectos de los genes. Además dado a que se almacenan muchas modificaciones genéticas, hay una robustez funcional a nivel del organismo.

En consecuencia, como un gran número de genes están involucrados en todos y cada una de las funciones de alto nivel (como en la percepción del dolor y de la fertilidad en mujeres) y que a ese nivel, los genes individuales también están involucrados en muchas funciones (por ejemplo, los receptores de progesterona están expuestos no sólo en útero, sino también en el pecho y el cerebro), es prematuro, asumir que la correlación fenotipo-genotipo que encontramos para un determinado gen es su única o aún su función principal. Esto obviamente plantea algunas cuestiones para la utilidad de un gen de susceptibilidad identificada, si lo hubiere.

Para enfermedades complejas tales como endometriosis, debido a la participación poligénica probable, ha surgido ahora una figura mostrando que los genes explican solamente una fracción de variación en el trato de una enfermedad.¹¹ Con frecuencia, es encontrado que los alelos de los supuestos “genes de la enfermedad”, a menudo tienen baja detección y baja penetración, y no son necesarios ni suficientes para causar la enfermedad.¹¹

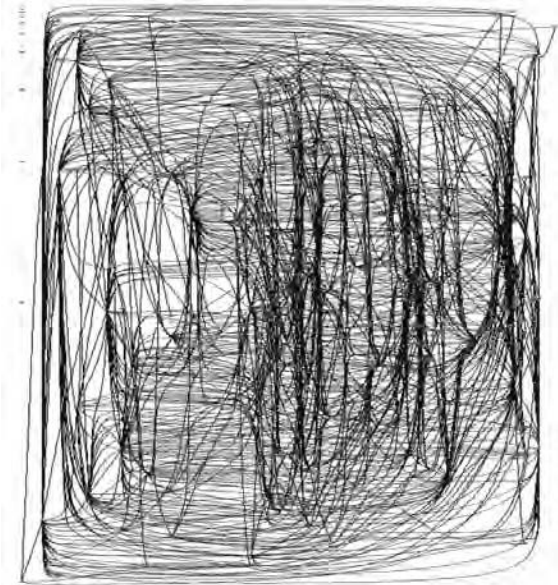


FIGURA 6-2: Sorprendentemente complejas interconexiones entre los 567 genes identificados para ser expresados diferencialmente entre endometrio ectópico y eutócico. Los 567 genes fueron los que con nombres conocidos en los 900 genes fueron reportados ser expresados diferencialmente entre el endometrio ectópico y eutócico en Wu et al.³⁴ La red fue construida por el Dr. Jonathan Wren (por comunicación personal).

Enfermedades Complejas: Propiedades Emergentes de las Redes Moleculares

Las investigaciones en los últimos años han demostrado que los cambios en el ADN pueden no estar necesariamente asociados con la enfermedad de interés *directamente*.³¹ En vez de esto, las variantes de ADN pueden actuar en los fenotipos intermedios moleculares, que a su vez inducen cambios en el más alto orden de fenotipo de enfermedades.³¹ Por lo tanto, la llave para la delineación exitosa de la relación genotipo-fenotipo es identificar fenotipos moleculares que varían en respuesta a variantes de ADN que también se asocian con cambios en la enfermedad fenotipo, y esto puede proveer la información funcional necesaria para no solo identificar y validar la susceptibilidad de genes directamente afectados por variantes ADN, sino para entender igual las redes moleculares en la cual operan dichos genes y cómo los cambios en estas redes llevaron a cambios en fenotipos de enfermedades.³¹

Hay una visión convergente de que las enfermedades complejas, como la endometriosis no son simplemente una consecuencia de la *mutación* del gen o polimorfismos genéticos. Más bien, son más propensas a ser propiedades emergentes de las redes moleculares que son moduladas por el complejo loci genético y / o factores ambientales o de estilo de vida.³²

Los variantes de ADN asociados con enfermedad deben ser visualizadas mejor como perturbaciones a un sistema biológico, que en última instancia resulta en la alteración de las redes genómicas, epigenéticas, transcripcionales, proteómicas, y / o de señalización de una manera que aumenta la susceptibilidad a la enfermedad.³³ En efecto, a gran escala de perfiles de expresión genética, los estudios han identificado un gran número de genes que son expresados diferencialmente en el endometrio³⁴ ectópico y eutócico homólogo y en mujeres con y sin endometriosis.³⁵⁻³⁷ Estos genes expresados diferencialmente a menudo forman una red de genes sorprendentemente compleja (**Figura 6-2**).

Mientras no todos estos genes identificados son causas de endometriosis, es dudoso que haya solo unos pocos genes principales de susceptibilidad de endometriosis. Con tal compleja red genética, seguramente es un reto identificar genes de mayor susceptibilidad. Aún cuando estos genes mayores sean identificados, el gran número de constelaciones de combinaciones de genotipos posibles hará la evaluación de riesgo muy difícil, por no hablar de posible edad de dependencia y gen-gen y las interacciones gen-ambiente. En otras palabras, el riesgo genético de la endometriosis en desarrollo puede depender del contexto, por lo que es ciertamente un reto hacia la medicina personalizada o genotipo basada en las intervenciones.

Dado que todas las funciones o el mal funcionamiento de los seres humanos son propiedades emergentes del sistema de la red de elementos interactivos, la noción de que existe un gen de la magia para causar la homosexualidad o la endometriosis es cuestionable.

Endometriosis: Una Enfermedad Epigenética Definitiva?

El neo concepto Darwiniano de la herencia dicta que el material hereditario se escribe en las secuencias de ADN y por lo tanto son inmunes a la forma de vida o influencias ambientales.

Según Theodosius Dobzhansky dijo una vez, “La herencia no es un estado sino un proceso”. De hecho, el “ADN en los organismos con los núcleos es en efecto recubierto con al menos una masa igual de proteínas, formando un complejo llamado cromatina, que controla la actividad de los genes y la herencia de rasgos”.³⁸ “Como un títere, el ADN cobra vida sólo cuando numerosas proteínas tiran sus cadenas.”³⁹ En las células eucariotas, el ADN está empaquetado en la cromatina, que junto con las histonas, las histonas enlazantes, y otras proteínas funcionales influye profundamente en los procesos nucleares,

tales como transcripción, la replicación, reparación y recombinación.⁴⁰

En la última década, se hizo cada vez más evidente que la forma en que la información se distribuye a lo largo de los cromosomas es mucho más compleja de lo que se pensaba anteriormente.²⁸ Como Kenneth Burke dijo una vez: "Una manera de ver es también una manera de no ver - un enfoque sobre el Objeto A implica un abandono de enfoque del objetivo en la B."⁴¹ El enfoque en la variación de la secuencia y su impacto en el riesgo de enfermedad de alguna manera podría distraer nuestra atención de otras posibles y tal vez más importantes causas como la aberración epigenética incluyendo metilación,⁴² la acetilación⁴³ de la histona y otros mecanismos de remodelación de la cromatina.³⁸

Dado el amplio espectro de la sintomatología en la endometriosis, es poco probable que en uno o pocos polimorfismos contarán por todas las causas de la endometriosis y para su variable edad de inicio. Si la susceptibilidad que confieren variantes de ADN no existe, o son propensos a ser responsables de sólo una pequeña parte de la endometriosis, como en el caso de los genes BRCA1 para cáncer de mama, o individualmente de importancia marginal pequeña y de alta frecuencia, y se caracterizan por heterogeneidad amplia. El pequeño, probablemente marginal, efecto individual de cada una de las variantes será difícil de justificar para el genotipo basada en intervenciones que son típicamente costosas, difíciles de ejecutar, y la incertidumbre en el resultado.^{44,45} Por lo tanto, para la mayoría de los casos de endometriosis, es muy probable que las alteraciones epigenéticas sean el principal culpable.

La maldición de la heterogeneidad puede ser una bendición para la investigación epigenética ya que el sello distintivo de los efectos epigenéticos en la transcripción de genes es la expresión variable de un gen en una población isogénica.⁴⁶ Desde que la herencia epigenética transgeneracional y la herencia epigenética^{47,48} de fenotipos inducida por factores ambientales han sido descubiertas recientemente en los mamíferos, incluyendo seres humanos,^{53,54} es probable que las aberraciones epigenéticas puedan ser responsables de la mayoría de los casos de endometriosis y por su agregación familiar.

Varias líneas de evidencia apoyan esta moción. En primer lugar, la más alta concordancia estimada monozygote (MZ) en el estado de afección en endometriosis, incluso con un tamaño de muestra pequeña y por lo tanto potencialmente parcial, es del 75%.⁵⁵ La discordancia en el estado de afección en MZ bien puede ser atribuible a la edad dependiendo de la divergencia en el epigenomas

en los gemelos MZ.⁵⁶ En segundo lugar, la endometriosis muestra las remisiones, recaídas y, en algunas endometriosis leves o superficiales, incluso recuperación completa sin ninguna intervención.^{57,58} Esto puede ser difícil de explicar en el supuesto de que confieren susceptibilidad a las variantes de ADN, pero puede ser fácilmente explicada por la inversión o los cambios epigenéticos. En tercer lugar, la variable edad de inicio en endometriosis, aunque difícil de explicar en el contexto de la genética, podría ser bien explicada por la edad dependiendo del cambio en metilación.⁵⁹⁻⁶¹

Estudios recientes indican que la endometriosis es una enfermedad epigenética, en que HOXA10 está aberrantemente metilado en el endometrio de mujeres con endometriosis,⁶² que PR-B está aberrantemente metilado en el endometrio⁶³ ectópico y que los genes que codifican para metiltransferasas ADN están aberrantemente expresados en el endometrio ectópico.⁶⁴ Si bien estas aberraciones están de hecho sólo asociadas con la endometriosis, es posible que otros factores además de genéticos resulten en cambios epigenéticos que finalmente lleven a la endometriosis. Una muestra de ello es la constatación de que en dos genes que no se expresan en el endometrio, se observa significativamente menos metilación en las mujeres multíparas, con tres o más hijos y delgadas (BMI <24) frente a las mujeres obesas,⁶⁵ lo que indica que una diferencia de estilo de vida (paridad o peso del cuerpo) se traducen en diferentes cambios epigenéticos, que en última instancia resultará en la endometriosis evidente.

Asociación Genética Bloqueada

Un gen de la variante de ADN se reporta estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar endometriosis. ¿Y ahora qué?

Como dice el proverbio, una golondrina no hace verano. Dado que hoy en día muchos genes son genotipados y luego analizados en un estudio único, la posibilidad de que los resultados falsos positivos aumenten dramáticamente, sobre todo cuando no hace intento para el ajuste de las pruebas múltiples. Además de la elección inadecuada de los casos y / o controles, información selectiva, y los errores de genotipado incluso también pueden dar lugar a valores-p. Por lo tanto, la replicación independiente es necesaria antes de que esos informes se tomen en serio. Por otra parte, datos funcionales y, preferiblemente de mecanismos también deben ser necesarios.

Una característica interesante, como indicada por Di y Guo,⁷ de los estudios publicados sobre la asociación

genética de la endometriosis, es que una parte considerable de estas publicaciones es producida por un puñado de equipos de investigación prolífico. Cuando un equipo de investigación ha recogido muestras de sangre de casos y controles e incluso inmortaliza los monocitos de sangre periférica para la extracción de ADN futuro, está bien posicionado para capturar a la endometriosis predisponentes variantes de ADN y puede seguir publicando sus conclusiones. Sin embargo, si después de publicar más de una docena de asociaciones aun más positivas en un lapso de tiempo considerable, no puede sacar provecho de sus resultados para entender mejor el significado funcional de la asociación. En la práctica se convertiría en una asociación genética colgada y deben plantear algunas banderas rojas, sobre todo si su conclusión reportada no puede ser replicada de forma independiente o incluso refutada por otros equipos de investigación.

No es necesario decir que, una búsqueda de polimorfismos genéticos del genoma que predisponen a las mujeres a la endometriosis no debe detenerse en la identificación exitosa de determinados polimorfismos. Idealmente, se deberá proporcionar además los datos funcionales para demostrar, en primer lugar, que esa relación causal no existe, y, en segundo lugar, aclarar por qué y cómo dicha relación de causalidad está ahí. Por lo menos, deben hacerse esfuerzos para explorar la posible utilidad, en su caso, de los polimorfismos identificados en el diagnóstico, detección y pronóstico.

Sin embargo, la realización de un diagnóstico y/o el valor pronóstico que ofrece la prueba genética requerirá precisar la estimación del riesgo genético, lo que sería de carácter prospectivo. El tamaño y la demanda de recursos y el tiempo de un lado, la cuantificación de la contribución no genética serían un gran desafío. Incluso para las mutaciones indiscutibles como BRCA1 y BRCA2, que están asociadas con el riesgo de cáncer de mama y de ovario su riesgo estimado puede diferir hasta en un sobre doble cuando el efecto cohorte de nacimiento es contabilizado.^{66,67} Presumiblemente, para una enfermedad que es menos grave pero muestra más heterogéneos que el cáncer de mama, como la endometriosis, los factores no genéticos también pueden ser más pronunciados.

¿Revolucionará la Genética el Diagnóstico y el Tratamiento de la Endometriosis?

Incluso si algunas variantes de ADN pueden ser identificadas que aumentan el riesgo de enfermedad, hay críticos que creen que es probable que sean de utilidad limitada para la salud.^{44,45,68-70} Un área de debate se refiere

a la proporción de casos de una enfermedad común, dado que podría evitarse mediante la orientación del medio ambiente o el modo de vida en las personas a alto riesgo genómico. Los factores de riesgo genéticos hasta la fecha han demostrado poca utilidad en este respecto.⁷¹

Grandes promesas inevitablemente provocan grandes expectativas poco realistas y, en última instancia, la decepción en el público, aunque pueden ayudar a atraer el apoyo de la financiación inicialmente. Debemos ser realistas en cuanto a realizar promesas ya que promesas poco realistas pueden contragolpear, disminuyendo la confianza del público en la investigación genética. Por lo tanto en el largo recorrido las promesas grandiosas perjudicarían la investigación de la endometriosis.

También debemos ser conscientes de que incluso si un polimorfismo genético que predispone a las mujeres a la endometriosis ha sido coherentemente y concluyentemente identificado, puede tomar años, si no décadas, antes de que la terapéutica pueda ser desarrollada. La base genética de la anemia falciforme era conocida más de medio siglo atrás, pero hasta ahora ningún tratamiento basado en genes ha estado disponible.

Lecciones Históricas

La historia nos ha enseñado algunas lecciones valiosas sobre los estudios de asociación genética. En la evaluación de los estudios publicados de asociación genética, también hay que resistir la tentación de tomar las conclusiones del autor por su valor nominal.

Cuando la asociación genética entre la homosexualidad masculina y Xq28 se informó a principios de 1990, sorprendió a todo el mundo, generó un gran entusiasmo y preocupación en los científicos y los legos, impulsó a la naturaleza versus debate de crianza, y dio lugar a una intensa especulación sobre lo que realmente se puede heredar en rasgos complejos como la sexualidad humana. Y la emoción y la preocupación calmó poco a poco, después de la no repetición⁷² y, sobre todo, no la clonación del gen(es) putativo. Sorprendentemente o no, ejemplos similares abundan. El síndrome maniaco depresivo, trastorno bipolar, y la miopía, por nombrar sólo unos pocos, tenían más o menos la misma situación.⁷³

Al evaluar los estudios publicados de asociación genética, hay que mirar más allá de “conmoción y pavor” y examinar críticamente los datos antes de hacer una conclusión independiente. Mientras que un valor-p de 0.00001 ó menor puede parecer impresionante, debemos tener en cuenta que después de todo la evidencia para la asociación reportada es grandemente estadística, y

hay muchos factores que podrían teñir la evidencia estadística: elección errónea de los casos o los controles o ambos, la notificación selectiva (por ejemplo, la selección de un subconjunto de casos / controles / pedigrees), las pruebas múltiples, sin un ajuste adecuado, los errores de genotipado, entre otras cosas. “En Dios confiamos”, en estudios de asociación genética, en realidad debería haber sido “en evidencia confiamos”. Por lo tanto, la replicación independiente es indispensable para separar el trigo de la paja. Además, los resultados de los estudios de asociación son “asociación”, no necesariamente una relación causal. El firme establecimiento de una relación de causalidad debería esperar de la clonación del gen(es) putativo que se ha aumentado el riesgo de desarrollar endometriosis.

Conclusiones

Aunque conceptualmente la identificación de susceptibilidad de genes de endometriosis es bastante sencilla y la tecnología de genotipado es rápida y asequible, la presunción de que los genes de susceptibilidad existen para la endometriosis todavía tiene que ser cuidadosamente analizada. Con la opinión de que las enfermedades emergentes complejas son propiedades emergentes de las redes moleculares que son moduladas por el complejo genético loci y el medio ambiente y/o factores de estilo de vida, tal presunción puede parecer un tanto excesivamente simplificada. Para la endometriosis en que la dependencia de la edad, la heterogeneidad fenotípica y genética, ambiental o factores de estilo de vida, interacciones de genes-medio ambiente, y las interacciones gen-gen parecen estar presentes, hay dificultades metodológicas que parecen insuperables. Todas estas podrían haber contribuido al fracaso de la predicción hecha en 2002.

Incluso si se identifica un gen de susceptibilidad para la endometriosis, también debemos recordar que, mientras que el diagnóstico basado en genes puede desarrollarse rápidamente, su utilidad puede necesitar una evaluación cuidadosa. Además, los genes terapéuticos derivados aún pueden tardar décadas en llegar.

Todos estos pensamientos aleccionadores y advertencias no tienen la intención de desalentar, denigrar, destituir o descontar los esfuerzos para buscar genes de susceptibilidad a la endometriosis. Por el contrario, están destinados a ayudar a los investigadores interesados a ver las cosas en perspectiva y comprender los objetivos, alcances, fortalezas, así como las limitaciones de asociación genética y estudios de mapeo. Cuanto mejor entendamos estas cuestiones y desafíos, estaremos mejor preparados. Además, una evaluación realista del campo nos impediría

hacer promesas poco realistas que en última instancia, pueden dar lugar a violentas reacciones del público.

Para un científico joven aspirante contemplando trabajar en esta área, su decisión también debe sopesarse cuidadosamente, además de otras opciones, la realidad de un requisito inicial para los recursos (una amplia muestra de casos y controles), una experiencia de la montaña rusa de momentos “Eureka” seguida de la bajada posterior de replicación, la demanda de capacidad de análisis cuantitativos aguda o, al menos, la apreciación y la capacidad para clonar el gen y para aclarar su / sus funciones y roles en la patogénesis de la endometriosis. Ciertamente, no es divertido trabajar en un área donde la replicación puede ser tan difícil.

Como en cualquier empresa científica, por supuesto, nadie puede estar absolutamente seguro de que el proyecto que está a punto de embarcarse en duda tendrá éxito. Las sorpresas ocurren. Hay historias de éxito de la clonación de genes de enfermedades complejas como el cáncer de mama. También es posible que algunas mutaciones o polimorfismos puedan ser responsables de una pequeña parte de los casos de endometriosis, similar al BRCA1. Sin embargo, una vez que entendemos las razones detrás de la investigación genética de la endometriosis, y después de sopesar los pros y los contras de este tipo de investigación, debería ayudarnos a hacer decisiones de lógica y razonables como que direcciones seguir, y aumentar nuestra oportunidad de traer beneficios tangibles a los pacientes de mejor atención en última instancia.

Aun las enfermedades monogénicas Mendelianas son ahora conocidas como “complejas, entidades dependientes”⁷⁴ del contexto a las que los genes hacen una necesaria pero parcial contribución.⁷⁵ Entre genotipo aparentemente simple y fenotipo aparentemente complejo (endometriosis incluida), hay muchos niveles jerárquicos de control cada uno definido por un sistema dinámico,^{74,76} que puede ser modulado por loci genéticos complejos y ambientales y / o factores de estilo de vida.³² La epigenética puede jugar un papel fundamental en la patogénesis de la endometriosis, por tanto, cuando los inmensos recursos y, posiblemente, una carrera que están en juego, uno necesariamente tiene que examinar críticamente todos los elementos de prueba, los supuestos ocultos, la fuerza y limitaciones del enfoque genético para la endometriosis. Aunque el enfoque es conceptualmente simple y todas las tecnologías están ahí, aún hay graves problemas conceptuales y metodológicos de antelación. Dada la historia pasada de viaje bastante rocosa en la genética de enfermedades complejas, el camino hacia la

identificación de genes de susceptibilidad de la endometriosis no va a ser un paseo placentero, aunque los beneficios pueden ser grandes.

Reconocimiento

El trabajo fue apoyado en parte por una subvención de la Comisión de Ciencia y Tecnología de Shanghai (074119517) y una subvención de la Fundación Nacional de Ciencias (30872759).

Referencias

1. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B, et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet* 1996; 97:516-20.
2. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37-44.
3. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *Jama* 2001; 285:540-4.
4. Hattersley AT, McCarthy MI. What makes a good genetic association study? *Lancet* 2005;366:1315-23.
5. Ott J. *Analysis of Human Genetic Linkage*. 3rd Ed. ed. Baltimore: The John Hopkins University Press.; 1999.
6. Zondervan KI, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 309-14.
7. Di W, Guo SW. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:395-401.
8. Guo SW. Glutathione S-transferases M1 (GSTM1)/T1 (GSTT1) Gene Polymorphisms and Endometriosis: A Meta-Analysis of Genetic Association Studies. *Molecular Human Reproduction* 2005; 11:729-43.
9. Guo SW. Association of Endometriosis Risk and Genetic Polymorphisms Involving Sex Steroid Biosynthesis and Their Receptors: A Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 61:90-105.
10. Guo SW (2005). The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systemic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Feb 1;124(2):134-43.
11. Weiss KM. Tilting at quixotic trait loci (QTL): an evolutionary perspective on genetic causation. *Genetics* 2008; 179:1741-56.
12. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62:616-28.
13. Altmuller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Wjst M. Genome-wide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet* 2001;69:936-50.
14. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, et al. Comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002; 4:45-61.
15. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA. Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet* 2001; 29:306-09.
16. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007; 447:655-60.
17. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 84:61-64.
18. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994; 9: 1001-2.
19. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, et al. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:61-64.
20. Guo SW. Inflation of sibling recurrence-risk ratio, due to ascertainment bias and/or overreporting. *Am J Hum Genet* 1998; 63:252-58.
21. Guo SW. Familial aggregation of environmental risk factors and familial aggregation of disease. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1121-31.
22. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:559-62.
23. Salces I, Rebato EM, Susanne C, et al. Familial resemblance for the age at menarche in Basque population. *Ann Hum Biol* 2001; 28:143-56.
24. Salces I, Rebato E, Slachmuylder JL, et al. Genetic and environmental sources on familial transmission in Basque families. II. Stature, weight and body mass index. *Ann Hum Biol* 2003; 30:176-90.
25. Guo SW. Gene-environment interaction and the mapping of complex traits: some statistical models and their implications. *Hum Hered* 2000; 50:286-303.
26. Noble D. Genes and causation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2008; 366:3001-15.
27. Mayr E. *The growth of biological thought*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1982.
28. Pearson H. Genetics: what is a gene? *Nature* 2006; 44:398-401.
29. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 29:1304-51.
30. Qiu J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature* 2006; 441:143-45.
31. Schadt EE, Molony C, Chudin E, et al. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol* 2008; 6:e107.
32. Chen Y, Zhu J, Lum PY, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature* 2008; 452:429-35.
33. Schadt EE. Novel integrative genomics strategies to identify genes for complex traits. *Anim Genet* 2006; 37 1:18-23.
34. Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology* 2006; 147:232-46.
35. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.

36. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148:3814-26.
37. Giudice LC. Microarray expression profiling reveals candidate genes for human uterine receptivity. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4:299-312.
38. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003; 42:448-53.
39. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K, et al. The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:51-54.
40. Luger K. Dynamic nucleosomes. *Chromosome Res* 2006; 14:5-16.
41. Burke K. *Permanence and Change: An Anatomy of Purpose*. 3rd. Ed. ed. Berkeley: University of California Press; 1984.
42. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000; 1:11-19.
43. Huang C, Sloan EA, Boerkoel CF. Chromatin remodeling and human disease. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13:246-52.
44. Cooper RS, Psaty BM. Genomics and medicine: distraction, incremental progress, or the dawn of a new age? *Ann Intern Med* 2003; 138:576-80.
45. Baird P. *The Human Genome Project, genetics and health*. Community Genet 2001; 4:77-80.
46. Whitelaw E, Martin DI. Retrotransposons as epigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. *Nat Genet* 2001; 27:361-65.
47. Morgante G, Ditto A, La Marca A, et al. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14:2371-74.
48. Rakyan VK, Chong S, Champ ME, et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2538-43.
49. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7:847-54.
50. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005; 25:11045-54.
51. Szyfelbein WM, Baker PM, Bell DA. Superficial endometriosis of the cervix: A source of abnormal glandular cells on cervicovaginal smears. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:88-91.
52. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308:1466-69.
53. Suter CM, Martin DI, Ward RL. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004; 36:497-501.
54. Hitchins M, Williams R, Cheong K, et al. MLH1 germline epimutations as a factor in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129:1392-99.
55. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:59-62.
56. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:10604-09.
57. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, et al. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:714-19.
58. Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 1994; 9:2202-05.
59. Boggi U, del Chiaro M, Pietrabissa A, et al. Extrapelvic endometriosis associated with occult groin hernias. *Can J Surg* 2001; 44:224.
60. Issa JP. Age-related epigenetic changes and the immune system. *Clin Immunol* 2003; 109:103-08.
61. Bennett-Baker PE, Wilkowski J, Burke DT. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* 2003; 165:2055-62.
62. Wu Y, Halverson G, Basir Z, et al. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192.
63. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006; 1:106-11.
64. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A and DNMT3B in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2006.
65. Kim JY, Tavaré S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:17739-44.
66. Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006; 24:863-71.
67. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-46.
68. Strohmman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nat Biotechnol* 1997; 15:194-200.
69. Harris RD, Holtzman SR, Poppe AM. Clinical outcome in female patients with pelvic pain and normal pelvic US findings. *Radiology* 2000; 216:440-43.
70. Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 2001; 357:709-12.
71. Vineis P, Ahsan H, Parker M. Genetic screening and occupational and environmental exposures. *Occup Environ Med* 2005; 62:657-62, 597.
72. Rice G, Anderson C, Risch N, Ebers G. Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* 1999; 284:665-67.
73. Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nat Genet* 1996; 12:351-53.
74. Strohmman R. Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype. *Science* 2002; 296:701-03.
75. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2001; 2:245-55.
76. Schadt EE, Lum PY. Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Reverse engineering gene networks to identify key drivers of complex disease phenotypes. *J Lipid Res* 2006; 47:2601-13.

Capítulo

7

Sintonización de la Endometriosis: Revisión de los Efectos Ambientales en una Enfermedad de Origen Desconocido

Introducción

La sabiduría ginecológica común sostiene que la endometriosis es una enfermedad de origen desconocido que causa dolor pélvico e infertilidad. El vínculo entre la endometriosis y el dolor pélvico sencillamente se basa en el desarrollo anatómico de la enfermedad o en la misma zona donde se desarrolla el dolor clínico.¹ El corolario es que los implantes de la extirpación quirúrgica de la enfermedad ofrecen aplazamiento de gran variedad de síntomas, incluso si ocurre la recurrencia. La endometriosis e infertilidad es más que un canon suelto de fraternidad, en el que la naturaleza y la jerarquía de los mecanismos por los cuales la endometriosis interfiere con la reproducción siguen siendo la fuente de intensos debates. En el corazón de estas asambleas permanentes, 2 efectos de la endometriosis impactan como paradigmas principales por los cuales la endometriosis causa la infertilidad: (i) La inflamación pélvica interfiere con la interacción esperma-óvulo y, por tanto, obstaculiza en vivo, la fecundación pero no en in vitro (FIV). (ii) Las alteraciones del endometrio eutócico encontradas en el caso de endometriosis interfieren en varios grados con la implantación del embrión, un efecto particularmente prominente en la FIV.

Entre las puntuaciones de los factores de candidatos - que abarcan desde genéticos² a los inmunológicos³- supuestos como causantes o facilitadores de la endometriosis, el papel desempeñado por el medio ambiente es un dominio emergente con implicaciones de proliferación de importancia de salud pública.⁴ Los años recientes han de hecho revelado que los productos químicos en nuestro ambiente pueden afectar a la reproducción o modificar la expresión genética por ADN - metilación.

Un supuesto mecanismo puesto adelante para explicar estas alteraciones de las funciones de reproducción relacionadas con las hormonas es la expresión génica alterada mediada por la activación inapropiada o desactivación de los receptores de hormonas que actúan como factores de transcripción.⁵ El objetivo de esta revisión es determinar si, y en qué medida los factores ambientales pueden estar asociados, y mucho menos causar la endometriosis y / o participar en su impacto en la fecundidad femenina por cualquier composición de los efectos de la enfermedad en la reproducción humana.

Estrógenos Ambientales

Siendo endometriosis un proceso impulsado por el estrógeno, alguien puede razonablemente preguntar si la inquietante escalada en las cantidades de los estrógenos ambientales a los que los seres humanos pueden estar expuestos pueden tener un impacto sobre la incidencia y gravedad de la enfermedad. Bisfenol-A (BPA) es un producto químico hormonalmente activo utilizado en plásticos y distintas resinas, que se ha documentado que son parásitos⁶ de contenedores de alimentos y bebidas con la posible contaminación^{7,8} documentada de agua⁹ del grifo y presencia identificada en una gran variedad de fluidos corporales.¹⁰ A pesar de estos motivos graves de preocupación si no el miedo a un rotundo riesgo, los EE.UU. Agencia de Protección Ambiental (EPA) todavía no ha dado una guía para determinar una dosis de escala relacionadas con los riesgos cancerígenos y transplacentarios. Para esta fecha, por lo tanto, no hay ninguna indicación clara de los datos disponibles, que la dosis de BPA normalmente consumida por los seres humanos

-según los resultados logrados en el agua del grifo, por ejemplo - suponen un mayor riesgo de enfermedades inmunológicas o neurológicas, o por el contrario, están libres de riesgos.¹¹ Sin embargo, la posibilidad de que la exposición tóxica a productos químicos disruptores endocrinos (EDC) y las dosis más específicamente de BPA que son provocados involuntariamente por la contaminación industrial es increíblemente real. Esta posibilidad nos ha hecho recordar repentinamente el terrible recuento encontrado en la interrupción de reproducción de los peces bajo aguas de un efluente de aguas residuales.¹²

En condiciones experimentales la exposición *in útero* a BPA llevó a alteraciones anatómicas del tracto genital en la descendencia de ratones que fueron después reveladas en la edad adulta con disminución de peso húmedo de la vagina, disminución de volumen de la lámina endometrial propia y aumento de expresión en el receptor- α (ER α) y receptor de progesterona (PR).¹⁰ Debido a que BPA tiene propiedades estrogénicas que son algunas órdenes de magnitud inferior a esas de E2, la posibilidad ha sido planteada que BPA actúa mediante mecanismos no mediados por ER. Alternativamente los reportes de alteraciones de tracto genital siguiendo bastante equitativa exposición BPA pueden hablar de la gran sensibilidad del organismo en desarrollo a exposición de estrógeno ambiental con las consecuencias de exposición *en útero* BPA resultantes de un efecto ER mediado.¹¹ Según se discute más abajo en la sección sobre modulación epigenética de efecto hormonales, estas alteraciones anatómicas y fisiológicas pueden causar disrupciones funcionales de las células endometriales que a su vez llevan al desarrollo de endometriosis.

Dioxinas Ambientales y Endometriosis

Algunas líneas de evidencia han sugerido que la exposición a 2, 3, 7, 8 tetrachlorodi-benzo-p-dioxina (dioxina) y productos de dioxina similares pueden llevar al desarrollo de endometriosis. La familia de productos de dioxina incluye dibenzo-p-dioxinas (PCDDs) dibenzofurans, (PCDFs) y bifenilos (PCBs). TCDD, PCDDs y PCDFs son producidos como subproductos no deseados de muchos procesos industriales. PCBs, que se utilizan en diversos productos comerciales representan aproximadamente el 85% de la exposición a las dioxinas que se encuentran prácticamente. Dioxinas y varios productos similares constituyen una familia de moléculas que comparten un mecanismo común de acción por el cual los efectos de estos productos están mediados por su unión al bien caracterizado receptor hidrocarburo aril (AhR).¹⁴ Tras la unión del

vinculante, el complejo vinculante-receptor se transloca al núcleo, donde tiene lugar la activación transcripcional de los genes diana, incluyendo el citocromo P-450 y los genes relacionados de diferenciación e inflamación.¹⁵

El primer vínculo entre la exposición a las dioxinas y endometriosis fue reportado en el mono.¹⁶ Los datos de estos autores indicaron que un tratamiento de 4 años de dosis crecientes de la dioxina TCDD como producto dio lugar a una relación dosis-dependiente del desarrollo de la endometriosis. Por otra parte, la concentración sérica de productos similares a la dioxina confirmó la exposición real a los tóxicos.¹⁷

Preocupantemente, las concentraciones de dioxinas y PCB similares a los productos comúnmente encontrados en humanos son iguales si no superan a los creados artificialmente en los monos que inducen a la aparición espontánea de la endometriosis.¹⁸ Por consiguiente, ello pone de relieve la posibilidad de que la exposición de estos productos químicos es una preocupación en toda dimensión de la salud pública. Autores japoneses hicieron hincapié en el hecho de que las actuales normas reguladoras no garantizan una protección adecuada para los ciudadanos promedio contra el riesgo de desarrollo de endometriosis relacionado con el ambiente y otras enfermedades relacionadas con el ambiente como en particular, ciertos tipos de cáncer.¹⁹

Las preocupaciones sobre posibles vínculos entre el desarrollo de la endometriosis en los seres humanos y la exposición a las dioxinas y los productos relacionados se amplificaron en Bélgica debido a la alta incidencia de la endometriosis en mujeres infértiles reportados en este país y las altas concentraciones de dioxinas reportadas en varios informes incluidos la leche de pecho.²⁰ Desde entonces, algunos estudios han confirmado, mientras que otros no se pudieron comprobar la existencia de un vínculo entre la exposición a dioxinas y productos similares a las dioxinas y el desarrollo de la endometriosis.²¹

Alimentación y la Endometriosis

La posibilidad de que las enfermedades relacionadas con las hormonas - la endometriosis entre ellas - pueden estar influenciadas por los componentes de los alimentos han sido entretenidas durante las últimas 2 décadas.^{22,23} En 2 estudios caso-control realizados en el norte de Italia, Parazzini et al,²⁴ realizó regresión incondicional de logística múltiple, con ajuste de máxima verosimilitud, para obtener la proporción odds (OR) de la endometriosis para las dietas alimenticias diversas. Con este enfoque como paradigma de investigación, los autores observaron que

una reducción significativa en el riesgo de endometriosis surgió por el alto consumo de verduras de color verde (OR 1/4 0.3) y frutas frescas (OR 1/4 0.6), mientras que un aumento del riesgo se asoció con el consumo de la carne de vacuno y la carne roja (OR 1/4 2.0) y jamón (OR 1/4 1.8). Utilizando la regresión de logística múltiple, estos autores determinaron OR (95% CI), que fueron de 1.0 (0.7-1.4) y 1.8 (1.3-2.5) para el nivel intermedio y alto de consumo de carne de vacuno y otra carne de res, respectivamente, y 0.5 (0.3-0.9) y 0.3 (0.1-0.5) para el consumo intermedio y alto de vegetales, respectivamente. El estatus socioeconómico, nivel de educación y el índice de masa corporal (IMC), que destacan como posibles factores de confusión, no parecen explicar por sí mismos las diferencias observadas.

Paralelamente se realizaron hallazgos para las dolencias de otras personas dependientes de estrógenos. Por ejemplo, hubo una asociación directa entre la frecuencia de consumo de carne roja y el jamón y la incidencia de cáncer de endometrio y ovario y fibromas en la población del norte de Italia.²⁵ El mecanismo mostró que una

dieta rica en grasa aumenta estrógenos circulantes.²⁶ Por el contrario, el alto consumo de verduras y frutas le confiere cierto grado de protección.^{26,27} Asimismo Levi et al,²⁸ mirando a la población en Suiza y el norte de Italia, observó que, aparte de los efectos adversos predecibles de sobrepeso, la ingesta de proteínas animales y grasas se asoció directamente con el riesgo de cáncer de endometrio.²⁸ Se ha propuesto que, por extensión lo mismo es válido para endometriosis.

En un estudio conducido en las mujeres japonesas, Tsuchiya et al,²⁹ observaron que las isoflavonas de la dieta pueden reducir el riesgo de la endometriosis. En un hospital universitario de Tokio, estos autores estudiaron 138 mujeres con diagnóstico de endometriosis por laparoscopia. Estas mujeres fueron divididas en 3 grupos de acuerdo a si no tenían endometriosis (de control), leve-moderado (AFS I-II) o endometriosis severa (AFS III-IV). Los niveles urinarios de la genisteína y daidzeína - tomados como marcadores de la ingesta de isoflavonas de soja - mostraron correlación inversa con el riesgo de endometriosis severa (**Figura 7-1**). Para la endometriosis

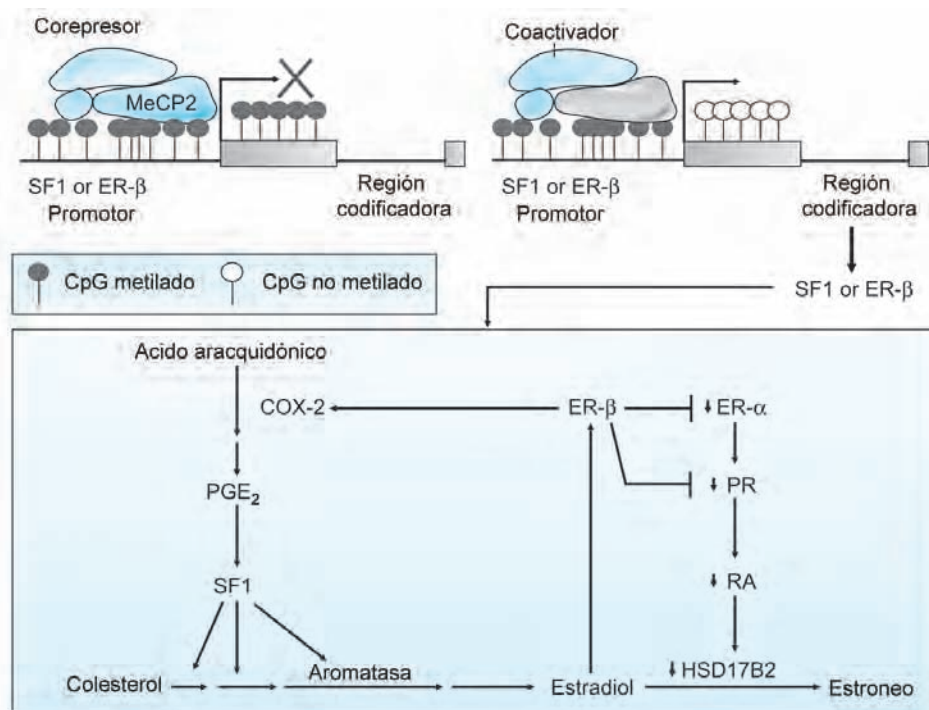


FIGURA 7-1: Los cambios epigenéticos en el tejido de endometriosis. Los promotores del factor de esteroidogénica 1 (SF1) y receptor de estrógeno β (ER-β) suelen ser acalladas mediante la metilación pesada. La desmetilación ADN - posiblemente como resultado de la exposición a contaminantes del medio ambiente - conduce a la activación del promotor y sobre-expresión patológica de SF1 y ER β -. SF1 desencadena la activación de la prostaglandina E2 a cargo de SYP-19 del gen de la aromatasa y, a su vez la producción local de estrógenos. ER-β suprimen ER-α y la expresión de los receptores de progesterona (RPs). (De: Bulun SE. *Endometriosis N Engl J Med* 2009; 360: 268-79 con permiso).

avanzada, las tasas ajustadas para el grupo cuartil mayor fue de 0.21 (95% de intervalo de confianza = 0.06-0.76) para la genisteína y 0.29 (0.08-1.03) para daidzeína, en comparación con el grupo más bajo.²⁹

Aparte de la posible exposición a los compuestos con actividad hormonal descrita anteriormente, los alimentos también pueden ser la fuente de contaminantes tóxicos, que pueden alterar la expresión de genes cruciales a través de la desmetilación de ADN relacionadas con la activación de los promotores clave como se describe en la sección siguiente. En un estudio transversal realizado en 80 mujeres de Japón, de entre 26-43 años, que consumen pescado frecuentemente, Tsukino et al³⁰ observaron una gran variedad de compuestos organoclorados en el acumulado en los cuerpos de estas personas.

Estos datos han establecido motivos de preocupación de que los componentes de las dietas pueden favorecer el desarrollo de la endometriosis, una enfermedad cuyo costo social es considerable en términos de los gastos de salud generados a través de dolor pélvico e infertilidad y sus tratamientos costosos. Hay que seguir trabajando para confirmar estos hallazgos y difundir la información a la población en general y en particular, los individuos de alto riesgo como por ejemplo las mujeres jóvenes que sufren de dismenorrea.

Modulación Epigenética de la Producción Local y Metabolismo de E2 y la Progesterona

Una serie de líneas de evidencia dio apoyo a la teoría de Sampson que por primera vez puso el papel de la menstruación retrógrada en el centro de atención del debate científico, al proponer este mecanismo como responsable de la génesis de la endometriosis. Un concepto emergente en esta teoría ya viejo, que comenzó a proponerse en 2002, es el hecho de que las células del endometrio regurgitado adquirieron una mayor agresividad en la endometriosis, que es fundamental en la génesis de esta enfermedad.³² Las alteraciones observadas que afectan las células del endometrio y el cambio de la función de ese resultado en el aumento de la tendencia de las células descamadas de adherirse e invadir la cavidad pélvica, probablemente se derivan directamente de los cambios funcionales que son emitidos en el mismo útero³³ y la cavidad pélvica en su conjunto.³⁴

En el endometrio normal, el receptor nuclear huérfano SF1 no se expresa como resultado de la metilación del ADN y silenciamiento del dominio de unión al factor de transcripción.³⁵ La falta de metilación del promotor que

se encuentra como resultado de la exposición a diversas sustancias tóxicas en el medio ambiente lleva al factor 2 estimulante vinculante al promotor SF1 metilado y activando el mismo.³⁶ Esto lleva a la expresión excesiva de ER- α y en virtud de la expresión de ER- β y, a su vez la regulación a la baja de la expresión de PR en particular, en las células del estroma. Hiper-expresión de Hyper-ER lleva a la inactivación de 17 β H-deshidrogenasa de esteroi-des, que normalmente desactiva E2 en el estrógeno activo menor, E1, contribuyendo así a la hiper-estrogenización del endometrio (y los implantes de endometrio) que se encuentran en la endometriosis.³⁶

Los cambios en los patrones de metilación del ADN se pueden encontrar en casos de exposición a ciertas sustancias tóxicas o el resultado de los efectos de la dieta de los padres en el ADN del patrón de metilación.^{37,38} Un modo interesante de alteración genética es que la herencia de los patrones de metilación en la que las alteraciones adquiridas de los padres en la metilación del ADN se transmiten a la descendencia. Por ejemplo, la exposición de las ratas macho a un fungicida con propiedades antiandrogénico, vinclozolina, o un insecticida organoclorado estrogénico, methoxychlor, en el momento de la determinación del sexo gonadal resultó en el conteo de espermatozoides reducido y un mayor riesgo de infertilidad en la edad adulta.³⁹ Sorprendentemente, la alteración de la fertilidad fue aprobada para las próximas 4 generaciones que muestran todas las características del semen alterado. Este mecanismo se propone para la transmisión de las consecuencias de la exposición a sustancias tóxicas como el DES a la siguiente generación y, posiblemente, la de supuesta exposición a sustancias tóxicas, lo que podría conferir una mayor susceptibilidad al desarrollo de la endometriosis en la generación hija.

Perspectivas del Medio Ambiente para el Tratamiento de la Endometriosis: Las Plantas Medicinales

La otra cara del hecho de que los contaminantes ambientales generan el desarrollo de la endometriosis directa por los efectos estrogénicos de BPA del medio ambiente o a través de un efecto epigénico de los tóxicos de dicha dioxina es la posibilidad de utilizar el medio ambiente a través de las plantas medicinales para el tratamiento. De hecho, nuestra comprensión emergente de cómo el medio ambiente en algunos casos puede interactuar con y en ocasiones alterar la expresión génica a través de la metilación del ADN y los procesos de desmetilación arro-

jan nuevas luces para explicar algunos de los beneficios reclamados de la medicina natural tradicional.

Algunas hierbas medicinales chinas tradicionales como YWN - una mezcla de varias plantas - han sido probadas de manera positiva para prevenir la recurrencia post-quirúrgica de la endometriosis,⁴⁰ sin embargo, nos deja en una pérdida para trazar un pretendido mecanismo de acción. Para agravar el problema de obtención de pruebas basadas en la evidencia de la eficacia de los productos a base de hierbas proviene del hecho de que las concentraciones de los componentes de las mezclas a base de hierbas son inherentemente variables. Nuevas perspectivas para la comprensión de los beneficios potenciales de estos medicamentos tradicionales deben guiar la investigación en particular, en el sentido de determinar si algunos medicamentos pueden realmente frenar las propiedades penetrantes y perjudiciales de ciertos contaminantes del ambiente.

Conclusión

Mediante el mecanismo de la metilación del ADN, la exposición a sustancias tóxicas del medio ambiente y/o alteración en la dieta de los padres puede conducir a alteraciones de los órganos del tracto genital y en concreto, conducir al desarrollo de la endometriosis. El conocimiento emergente de este mecanismo de acción mediante el cual las sustancias pueden afectar el medio ambiente de forma duradera la expresión génica, posiblemente, de forma que se transmita a las generaciones futuras deben ser motivos para que surjan la toma de conciencia acerca de los contaminantes ambientales. Los organismos gubernamentales deben ajustar la duración y el contenido de la letra azul reglamentaria que debe elaborar las normas para las pruebas, la fijación de límites en los niveles medidos y si es necesario, implementar medidas correctivas para restringir la exposición a riesgos ambientales, posiblemente, peligrosos.

Asimismo, se debería tratar de establecer y validar los métodos no invasivos para el diagnóstico de la endometriosis y evaluar su progresión o regresión en respuesta a los cambios en la exposición a contaminantes ambientales. Los candidatos a marcadores indirectos de la endometriosis incluyen los parámetros de nacimiento en la sangre, tales como la CA-125 y, en particular, la amplitud de los cambios observados en los niveles de CA-125, en relación con la menstruación. Opciones alternativas para los resultados de marcadores no invasivos de la endometriosis incluyen el conjunto de alteraciones descritas en el endometrio eutócico en el caso de la endometriosis,

aunque este último requiere una biopsia endometrial para la detección, el procedimiento no es tan cómodamente disponible como las muestras de suero. Por último, la nueva ciencia de la metilación del ADN y la alteración epigenética de la expresión genética pueden dar lugar a nuevas herramientas de diagnóstico, así como los factores de pronóstico y marcadores de recurrencia, que pueden orientar el tratamiento de la endometriosis relacionados con la infertilidad. Además, este campo puede liderar el camino hacia nuevas formas de tratamiento de la endometriosis como alteraciones epigenéticas de la expresión génica en contra de que las mutaciones son reversibles. De hecho, hay perspectivas de desarrollo en un futuro cercano, terapias específicas epigenéticas dirigidas con el uso de factores de transcripción que eligen como blanco promotores particulares de genes.

Referencias

1. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:719-26.
2. Borghese B, Mondon F, Noël JC, Fayt I, Mignot TM, Vaiman D, Chapron C. Gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol* 2008;22:2557-62.
3. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2005;57:237-48.
4. Ryer S, Foster W. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicological Sciences* 2002;70:161-70.
5. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1264-70.
6. Villalobos M, Olea N, Brotons JA, Olea-Serrano MF, Ruiz de Almodovar JM, Pedraza V. The E-screen assay: a comparison of different MCF7 cell stocks. *Environ Health Perspect*. 1995;103:844-50.
7. Biles JE, White KD, McNeal TP, Begley TH. Determination of the diglycidyl ether of bisphenol A and its derivatives in canned foods. *J Agric Food Chem*. 1999;47:1965-69.
8. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:506-10.
9. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11:69-146.
10. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod*. 2005;72:1344-51.

11. Nagel SC, vom Saal FS, Welshons WV. Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:343-57.
12. Vajda AM, Barber LB, Gray JL, Lopez EM, Woodling JD, Norris DO. Reproductive disruption in fish downstream from an estrogenic wastewater effluent. *Environ Sci Technol.* 2008;42:3407-14.
13. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicol Sci.* 2002;70:161-70.
14. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 1994;24:87-149.
15. Wen LP, Koeiman N, Whitlock JP Jr. Dioxin-inducible, Ah receptor-dependent transcription in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:8545-9. ; Whitlock JP Jr. Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990;30:251-77.
16. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21:433-41.
17. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci.* 2001;59:147-59.
18. Kahn PC, Gochfeld M, Nygren M, Hansson M, Rappe C, Velez H, Ghent-Guenther T, Wilson WP. Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of Agent Orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *JAMA.* 1988;259:1661-67.
19. Yoshida K, Ikeda S, Nakanishi J. Assessment of human health risk of dioxins in Japan. *Chemosphere.* 2000;40:177-85.
20. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod.* 1995;10:1274.
21. Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12:373-75.
22. Ingram DM, Bennett FC, Willcox D, de Klerk N. Effect of low-fat diet on female sex hormone levels. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:1225-29.
23. Bennett FC, Ingram DM. Diet and female sex hormone concentrations: an intervention study for the type of fat consumed. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:808-12.
24. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004;19:1755-59.
25. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer.* 2001;93: 911-15.
26. Gorbach SL, Goldin BR. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Prev Med.* 1987;16:525-31.
27. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395-98.
28. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer.* 1993 Jun 1;71:3575-81.
29. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18:402-08.
30. Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, et al. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ.* 2006;359:90-100.
31. Sampson JA, peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
32. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S, Flamigni C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:1156-61.
33. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;29.
34. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood.* 1991;78:513-16.
35. Yin P, Lin Z, Cheng YH, Marsh EE, Utsunomiya H, Ishikawa H, et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4459-66.
36. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod.* 2007;77:681-87.
37. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol.* 2007;23:297-307.
38. Dolinoy DC, Das R, Weidman JR, Jirtle RL. Metastable epialleles, imprinting, and the fetal origins of adult diseases. *Pediatr Res.* 2007;61:30-37.
39. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308:1466-69.
40. Wieser F, Cohen M, Gaedder A, Yu J, Burks-Wicks C, Berga SL, et al. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Hum Reprod Update.* 2007;13:487-99.
41. Moore M, Ullman C. Recent developments in the engineering of zinc finger proteins. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2003;1:342-55.

Capítulo 8

Papel de las Hormonas Endógenas en Endometriosis

Introducción

La endometriosis es descrita como la presencia de tejido endometrial en sitios ectópicos. Históricamente, endometriosis es el crecimiento del endometrio fuera de la cavidad uterina; este endometrio experimenta cambios cíclicos bajo la influencia de hormonas endógenas, muy parecida a la capa funcional del endometrio eutócico. La teoría más común para el desplazamiento de tejido endometrial en la cavidad peritoneal es la menstruación retrógrada. Sin embargo, los estudios genéticos indican que existe una anomalía inherente en el endometrio de las mujeres que desarrollan endometriosis. Esto se relaciona con la el aumento en la supervivencia y la disminución en el aclaramiento de las células de reflujo en la cavidad peritoneal.¹ La endometriosis está presente en el 7-10% de las mujeres en la población general,² aunque la verdadera prevalencia es difícil de identificar ya que la cirugía es la única manera confiable para diagnosticar esta condición y no se realizan en mujeres asintomáticas. La endometriosis asintomática fue identificada en el 4% de las mujeres sometidas a la esterilización quirúrgica electiva.³ Diversos estudios epidemiológicos están de acuerdo con una tasa de prevalencia general de 3.10% en el grupo de edad reproductiva. Los estudios han sugerido que el tejido endometrial responde a las hormonas endógenas y exógenas muy parecidas a las del endometrio eutócico. Por lo tanto, los fragmentos de endometrio en la cavidad peritoneal son sensibles a la regulación hormonal del ovario.

Papel de Varias Hormonas Endógenas

La patogenia de la endometriosis por lo tanto, requiere la adhesión de los fragmentos de endometrio en las superficies peritoneales seguido por amplia remodelación de las capas mesoteliales del peritoneo, lo que requiere la activación de las MMPs (metaloproteinasas de la matriz). MMPs media el desglose de endometrio y ayuda con el nuevo crecimiento del endometrio en la estimulación de estrógenos. La expresión anormal de MMP se ha sugerido que otorga potencial

invasivo a reflujo de endometrio y contribuyendo así a la proliferación de la endometriosis.⁴

Los estudios han demostrado que la producción de estrógeno y el metabolismo se alteran en la endometriosis de una manera que promueve la patología de la enfermedad.⁵ Estas alteraciones varían de reducción anti-proliferativa y de los efectos diferenciales de la progesterona en el tejido de endometriosis en comparación con el endometrio a anomalías en la expresión de la aromatasa en el tejido de la endometriosis. Al igual que con el tejido endometrial eutócico, los depósitos de endometriosis requieren un aporte continuo de estrógeno para el crecimiento y por lo tanto parece que regresa en condiciones deficientes de estrógenos que pueden ser creadas natural o iatrogénicamente. En este capítulo vamos a aclarar el papel de las hormonas endógenas en la endometriosis y por lo tanto, su papel en el tratamiento de esta enfermedad (**Tabla 8-1**).

En el estado natural es raro encontrar a la endometriosis en la infancia a menos que hayan estado expuestos a las hormonas exógenas. Después del nacimiento, los efectos de las hormonas maternas resuelven dentro de 1-2 meses de vida postnatal y hay poca o ninguna estimulación hormonal durante la infancia. Esto lleva a un útero pequeño con el cuerpo más pequeño que el cuello uterino. Hay un caso clínico publicado por el PRR - endometriosis menarquía. En estas series los autores sugirieron una serie de fisiopatología que es probable que sea diferente a la teoría de adultos de la menstruación retrógrada.⁶ Se encontraron lesiones por vía laparoscópica vistas sugestivas de endometriosis en 5 niñas de los cuales 2 pasaron a tener pruebas histológicas de repetir laparoscopia post-menarquía. Si las lesiones iniciales fueron endometriosis o no es discutible, ya que no había diagnóstico histológico realizado en la etapa de pre menarquía. La teoría de la metaplasia celómica explicaría la endometriosis en situaciones inusuales y grupos de edad. Esto sugiere que las células mesoteliales sufren metaplasia ya sea espontáneamente o bajo la influencia de algunos irritantes como

Tabla 8-1: Evidencia que apoya las bases endocrinas de la endometriosis

- Requiere exposición de estrógeno (raro en la niñez y luego de la menopausia)
- Excepcional en casos de Síndrome de Turner o Kallman o Disgénesis ovárica (Síndrome de Swyer), con anormal reducción en la producción de estrógeno
- Estados hiperprogestogénico (embarazo) / hipoestrogénicos (lactancia) parecen ser beneficiosos
- Se observa en la fase menstrual de la vida (efecto cíclico del estrógeno y la progesterona)
- No existente en hombres, a menos que estrógeno exógeno le sea administrado
- Tejido endometrial y endometriótico poseen receptores de estrógeno y progesterona
- El efecto benéfico de inhibir la producción de estrógeno (Inhibidor de la aromataza, GnRH agonista y antagonista) o contrariando sus efectos

el reflujo de sangre menstrual, pero en ausencia de pruebas concretas sigue siendo solo una teoría.

Mirando hacia el próximo estado natural secuencial, que es relativamente h́per progestágenos pero también estrogénico a saber, el embarazo y en contraste con el estado relativamente hipoestrogénico que es la lactancia. Estos dos estados diferentes tienden a tener efecto beneficioso en la endometriosis. El embarazo provoca decidualización del endometrio que conduce a la reducción de los síntomas.⁷ Células deciduales se derivan de las células estromales del endometrio bajo el estímulo de la progesterona, estas células se caracterizan por la acumulación de gotas de glucógeno y el endometrio, a su vez se vuelve delgado y atrófico. Estos efectos progestogénicos requieren estrógenos de primera mano ya que el receptor de progesterona ha mostrado ser proteína dependiente de estrógeno. Por lo tanto, los efectos de supresión de la progesterona se deben a la decidualización y atrofia del endometrio durante un período de tiempo y también la inhibición de la ovulación que conduce a la amenorrea. En teoría la prevención de desarrollo de la endometriosis y que podría dar lugar potencialmente a la resolución natural de la enfermedad. Sin embargo, diversos estudios realizados en modelos animales han mostrado resultados contradictorios, D'Hooghe et al en 1997⁸ no mostraron ninguna mejora en la etapa de la endometriosis en los modelos de mandril de primer y segundo trimestres del embarazo. En contraste con el modelo murino mostró una reducción significativa de las lesiones de endometriosis en el embarazo.⁹ Sin embargo, el modelo de ratón es único en el sentido de que no tiene endometriosis espontánea y extrapolar estos datos a los seres humanos requiere precaución. En los humanos, se afirma a menudo que la endometriosis mejora en el embarazo. Si esto es un efecto del embarazo *en sí* o la duración de amenorrea o el hipo-estado estrogénico de la lactancia materna no está

claro. Los estudios han demostrado un efecto significativo en la expresión del receptor de progesterona durante el embarazo en endometrio¹⁰ eutócico y endometrio ectópico y esto puede constituir la base de la terapia con progestágenos en la endometriosis.

La fase reproductiva / menstruación de la vida por otro lado será el modelo clásico de estudio de la endometriosis ya que este es el momento en que hay un efecto cíclico de estrógenos y progesterona en el endometrio. Los esteroides ováricos tienen profundo efecto sobre la diferenciación y la función del endometrio, lo que es probable que sea similar en el endometrio ectópico. Como la menstruación retrógrada es una de las teorías detrás del desarrollo de la endometriosis, es fácil entender que la endometriosis se ve comúnmente en la fase de la menstruación de la vida. Aunque no hay pruebas concluyentes de que el endometrio regurgitó a través de las trompas de Falopio en los implantes de la menstruación de sitios ectópicos, la evidencia circunstancial es convincente. Esto incluye estudios que confirman la viabilidad de quitar el endometrio y el potencial para implantar en los sitios ectópicos en los modelos animales y humanos. Sin embargo, tal vez deba considerarse que la menstruación retrógrada es uno de muchos mecanismos por los cuales el endometrio llegaría a lugares fuera de la cavidad uterina y daría lugar a la endometriosis en lugar de promover la menstruación retrógrada - el único mecanismo en la patogénesis de la endometriosis.

Otro concepto que nos ayuda en la comprensión de la base del sistema endocrino de la endometriosis es que el estrógeno y progesterona, las cuales están presentes en las mujeres que menstrúan conducen al crecimiento y la diferenciación de los tejidos que expresan sus receptores. La presencia de estos receptores ha sido confirmada tanto en el tejido endometrial y endometriótico, y que se utiliza en el tratamiento de la endometriosis, como se verá más adelante. Estos receptores no se han observado en los tejidos derivados del epitelio celómico.

La menopausia es la próxima etapa natural en la vida donde la endometriosis es poco probable o de rara aparición. La mayoría de las mujeres reportan una mejora de síntomas después de la menopausia. Los que tienen endometriosis activa en esta etapa de la vida en general se exponen a las hormonas exógenas. En ocasiones esto puede ser visto en ausencia de terapia hormonal, pero este tipo de pacientes son más propensos a tener otras condiciones hormonales dependientes vistas frecuentemente en las personas obesas tales como cáncer de endometrio y cáncer de mama, una vez más reforzando el papel de las hormonas endógenas, que pueden ser extra- ovario de origen.¹¹ Por lo tanto, aunque es un estado hipogonadal cierta cantidad de estimulación

hormonal puede ocurrir por lo que puede explicar la presencia de la endometriosis, aunque rara vez en mujeres posmenopáusicas. Se han planteado dudas en el pasado que la fisiopatología de la endometriosis o menopausia es diferente a la enfermedad de la menopausia.¹² Sin embargo, un estudio reciente confirmó el perfil inmunohistoquímico similar en las dos situaciones, y se deduce de esto que es el mismo proceso que tiene el potencial para reactivar dada la estimulación apropiada.

En contraste con las situaciones anteriores, en una vida humana normal, donde la circulación de estrógeno está en su nivel más bajo, lo que lleva a la inhibición de endometriosis, hay condiciones donde hay una disminución anormal de la producción de estrógenos o efecto tales como falla ovárica o disgenesia.

El síndrome de Turner lleva a acelerar la atresia de células germinales y la presencia de ovarios rasgos ováricos con la pérdida temprana de la función ovárica. Estos pacientes suelen tener amenorrea primaria debido al hipo-estado estrogénico. Los casos de endometriosis con el síndrome de Turner se asociaban con la administración de hormonas exógenas.¹³ Otro trastorno que conduce a hipo-gonadotropinas hipogonadismo es el síndrome de Kallman y de nuevo no se han reportado casos de endometriosis en ese grupo reforzando aún más el papel de los estrógenos endógenos en la endometriosis. La disgenesia gonadal, tal como el síndrome Swyer se presentan con amenorrea primaria y la falta de las características sexuales secundarias generalmente asociadas con mutaciones del gen SRY o supresiones del brazo corto de Y. Por lo general tienen rasgos de gónadas y son hipo-estrogénicos y de nuevo son candidatos poco probables para la endometriosis. Los pocos casos reportados de la endometriosis en el síndrome de Swyer tenían exposición a la TRH cíclica.

Con el estrógeno desempeñando un papel importante en la etiopatogenia de la endometriosis, es poco probable que se presente en individuos con cariotipo XY, esto puede ser en el síndrome completo de insensibilidad a los andrógenos (SICA) u hombres normales. En el primero (SICA), los pacientes tenían XY (gónadas funcionales en forma de testículos), y debido a la acción del FOMIN (factor inhibidor de Müller) de las células de Sertoli hay una terminación ciega de vagina, ausencia de útero y tubos. El estrógeno puede ser producido a partir de los testículos y la aromatización periférica de la testosterona, y no hay ningún caso reportado de la endometriosis en este subgrupo.

Pasando a la endometriosis en los hombres, los informes de casos hasta el momento son los hombres que han recibido tratamiento con estrógenos exógenos para el cáncer de próstata. Sólo hay un caso que se plantea en un remanente

del conducto de Müller en el hombre. Estos restos que se encuentran en el 1% de los hombres pueden ser debido a la exposición hormonal en el útero. Los casos de cáncer de próstata y remanente de conductos de Müller se plantean en todos los tejidos derivados de Müller. El cáncer de próstata es del utrículo prostático (derivado de conductos de Müller) y dio lugar a carcinoma endometroide de la próstata.

El desarrollo de la endometriosis requiere el efecto trófico de los estrógenos, que pueden ser endógenos o exógenos en los derivados de los conductos de Müller. La acción del estrógeno resulta en la proliferación endometrial y la menstruación. En la ausencia de derramamiento endometrial regular la endometriosis no parece ocurrir. Las estrategias comunes para minimizar estas consecuencias, podrían ser útiles en el desarrollo de estrategias de prevención. Por lo tanto la evidencia epidemiológica es lo suficientemente fuerte para confirmar el papel de las hormonas, especialmente estrógenos en la patogénesis de la endometriosis.

El papel de las hormonas endógenas ha desempeñado un papel en el desarrollo de las medidas de prevención y estrategias de tratamiento para la endometriosis. Los modelos animales han demostrado que la transcripción de los receptores de hormonas esteroides, estrógenos y la conversión de las enzimas (deshidrogenasa, sulfatasa, de la aromatasa) en el tejido endometrial, además de la aplicación de progestágenos y danazol inhibió significativamente la transcripción de la aromatasa que conduce a una disminución paralela de la proliferación endometrial.¹⁴ En esencia, el principio detrás del estudio es el mismo que se utiliza en el estudio del papel de las hormonas endógenas en la endometriosis. A nivel histológico parece haber respuesta impredecible de implantes del endometrio a las hormonas endógenas cíclica y terapia. Esto puede explicarse por las relaciones entre los elementos arquitectónicos, tales como que los implantes celulares estromales parecen estar más sincronizados con los implantes de endometrio eutócico y los implantes con fibrosis parecen ser relativamente poco sensible a las hormonas.¹⁵

El estrógeno se ha demostrado que desempeña un papel importante en el desarrollo y la proliferación de la endometriosis. Esto puede ser debido a la activación o vías bioquímicas diferentes en el tejido endometrial. La amplia regulación, remodelación y el desprendimiento de tejido endometrial cíclico requiere la activación de las MMP que pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la endometriosis. La mayoría de las MMP se encuentran bajo la influencia de los estrógenos y son reguladas ascendentemente con el estrógeno y regulada descendentemente con progesterona.¹⁶ En un estudio reciente, EMMPRIN que es una proteína transmembrana glycosilada regula la producción de MMP y es expresada por células eutócicas de endome-

trio y las células mesoteliales peritoneales en las lesiones de endometriosis. Además, la expresión de EMMPRIN es más fuerte durante la fase proliferativa cuando ER y PR son máximamente expresados en estos tejidos.¹⁷ Esta expresión de EMMPRIN puede estar involucrada en estimular la producción de MMP en el sitio de la invasión en la superficie peritoneal y, por lo tanto el inicio de la endometriosis.

El papel clave de los estrógenos en la etiopatogenia también puede ser estudiado de forma inversa investigando el papel de los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la endometriosis. La Aromatasa p-450 es la enzima clave para la biosíntesis de estrógenos extra ováricos y actúa catalizando la conversión de la androstenediona y la testosterona en estrona y estradiol. Los estudios han reportado la expresión de la aromatasa en el tejido del endometrio ectópico eutócico y en mujeres con endometriosis y no hay ninguna actividad de la aromatasa en el tejido del endometrio saludable eutócico.¹⁸ Por lo tanto, es lógico considerar el uso de inhibidores de la aromatasa en pacientes con endometriosis. Sin embargo, con la reducción de estrógeno extra-ovárico, es posible establecer una retroalimentación positiva para la síntesis de estrógenos ováricos y por lo tanto anular el efecto sobre la endometriosis. Por lo tanto, para los pacientes con endometriosis éstos pueden utilizarse en combinación con regímenes estándar que reduce la síntesis de estrógeno ovárico. Una reciente revisión sistemática de estudios que utilizan inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la endometriosis parece aliviar el dolor, el tamaño de la lesión y mejorar la calidad de vida.¹⁹ Sin embargo, se necesitan ensayos más amplios para confirmar estas tendencias. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión sistemática utilizan una combinación de un inhibidor de la aromatasa ya sea análogo de la GnRH o progesterona. Implantes endometriósicos contienen ER (receptor de estrógeno) y PR (receptor de progesterona) en ambos epitelio glandular y estroma, pero son más heterogéneos y mostraron una respuesta impredecible a medio hormonal cíclico, pero responden a supresión hormonal durante un periodo prolongado.²⁰

El papel de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la endometriosis también apoya el papel clave de los estrógenos en la patogenia y la proliferación de la endometriosis. GnRH suprime la síntesis de estrógenos de ovario por la supresión del eje hipófisis-ovario, pero no tienen ningún efecto sobre la síntesis extra-ovárica de los estrógenos, ya que no afectan la actividad de la aromatasa y la aromatización periférica y la producción de estrógenos continúa. Los estudios también han demostrado que estos ejercen efecto anti-proliferativo y apoptosis en cultivos de células del endometrio.²¹ Otra forma de GnRH (GnRH II), que tiene una lucha contra el más potente efecto

proliferativo de la GnRH I sobre células del endometrio se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico de los tejidos del aparato reproductor femenino del endometrio y de células de la granulosa del ovario.²² GnRH II ejerce su efecto doblemente por la vía del receptor de GnRH (GnRHr), así como independiente de GnRHr.²³ Estudios recientes sugieren que la expresión de la GnRH II son más bajas en los tejidos del endometrio de las mujeres con endometriosis en comparación con los de las mujeres sin la enfermedad. Existe una creciente evidencia de que incluso el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis tiene propiedades aberrantes en comparación con la de las mujeres sin la enfermedad, y que esto puede ser una clave en la fisiopatología de la enfermedad. Un estudio reciente mostró que la expresión de la GnRH II disminuyó significativamente en el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis. Además, como la GnRH II tiene efecto antiproliferativo y anti-inflamatorio en las células del endometrio, estos resultados apoyan la idea de que las células del endometrio en las mujeres con endometriosis han reforzado las actividades de proliferación.²⁴

Paralelo a los hallazgos anteriores la supresión de gonadotropinas también puede ser hecha por la liberación de antagonista de la hormona gonadotropina. El antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas se encuentra actualmente con licencia sólo para su uso en cáncer de próstata avanzado o para prevenir la descarga de la hormona luteinizante prematura en ciertos tipos de estimulación ovárica controlada para fecundación in vitro. Como el nombre sugiere, ellas antagonizan la acción de la hormona liberadora de gonadotropina y tienen la ventaja de una eliminación más rápida de las gonadotropinas sin ningún brote inicial que se observa con los agonistas de la GnRH.²⁵ Sin embargo, el resultado neto es todavía una supresión de la hipófisis que conduce a un estado hipoestrogénico, una vez más reiterando el papel de los estrógenos en la endometriosis.

La progesterona juega un papel importante en el ciclo menstrual normal. Los progestágenos inducen la actividad de las glándulas secretoras del endometrio y la reacción decidual en el estroma endometrial, creando así un estado de pseudombarazo. Los progestágenos (drogas progestacionales) han sido y siguen siendo ampliamente utilizados para el tratamiento de la endometriosis. Ayudan a reducir el dolor y síntomas somáticos en la mayoría de las mujeres con endometriosis.²⁶ El principio detrás de su uso es la oposición de efecto estrogénico sobre el endometrio por la regulación por receptores de estrógeno. Los efectos fisiológicos de la progesterona están mediados por los receptores de progesterona A y B. Por desgracia el 9% de las mujeres no responden a la terapia con progestágenos. Los progestágenos parecen

regular la baja de PR-B, pero no los receptores PR-A de la endometriosis.²⁷ Esto se debe a la incapacidad de hipermetilar la región promotora del PR-A del receptor en el tejido del endometrio. Por lo tanto, se ha sugerido que la endometriosis puede tener una base para su patofisiología epigenética. Cualquiera que sea la base del proceso de la enfermedad, es obvio que el medio endocrinológico desempeña un papel importante en la manifestación y el tratamiento de esta afección. Los progestágenos pueden ser derivados de progesterona o 19 nortestosterona, siendo esta última capaz de ejercer efecto a través de los receptores androgénicos. Además, la progesterona HVE parece tener un efecto supresor sobre MMP que parece mediar en la endometriosis.²⁸ Estudios *in vitro* han informado de un "down regulation" a la (RANTES, regulados en la activación de células T normales expresadas y secretadas) transcripción de genes por la exposición prolongada de progestina.²⁹ RANTES es una quimiocina expresada por células del estroma endometrial eutócico y ectópico y parece ser elevada en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis.³⁰ Por lo tanto la supresión del dolor pélvico asociado con endometriosis por progestágenos puede explicarse por la supresión de los marcadores de la inflamación a través de la inhibición de la expresión génica RANTES.

El papel de los andrógenos, los receptores de andrógenos y 5 α de la actividad de la reductasa en el endometrio aún no está claro. Un estudio reciente ha confirmado la presencia de 5 α de la expresión génica reductasa tanto en endometrio eutócico como ectópico sugiriendo un papel de los andrógenos sistémicos y locales en las células del endometrio.³¹ Esto puede sugerir la conversión de testosterona a 5-hidroxi testosterona en el endometrio, que es un andrógeno muy potente. Los andrógenos pueden tener dos efectos distintos, *por sí* inhiben la proliferación³² de los andrógenos y por lo tanto la presencia de actividad de la 5 α reductasa, pueden ser un mecanismo regulador, pueden estimular la actividad de la aromatasa que conduce a aumento de estrógenos locales y por lo tanto tienen un efecto estimulante. De la epidemiología hasta ahora es probable que la acción anterior sea mucho mayor que esta última y un medio ambiente hiperandrogénico tiende a causar atrofia endometrial y suprime la endometriosis. Danazol es un andrógeno sintético (derivado isoxazol, de 19 alfa etinil testosterona) que inhibe la hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo, dando lugar a un estado de anovulación crónica que produce un estado relativamente hipoestrogénico y atrofia de endometrio. Los efectos secundarios especialmente efectos androgénicos como el acné, hirsutismo, edema, aumento de peso y cambios en la voz han limitado considerablemente su uso en la medicina clínica.³³ Por otra parte, el danazol parece inhibir la actividad de la

aromatasa en la endometriosis derivada de las células del estroma sin que afecte a los niveles de ARNm o proteína de la aromatasa y por lo tanto la eficacia de la aplicación local de danazol a las lesiones de endometriosis. Nuevos enfoques, tales como el uso de danazol vaginal para el alivio sintomático de las lesiones recurrentes profundamente infiltradas puede ser considerado como una alternativa. Gestrinona es un nortestosterona¹⁹ que tiene propiedades androgénicas y estrogénicas y se utiliza para suprimir la endometriosis. Esto subraya aún más el papel de los estrógenos y andrógenos en la endometriosis.

Las hormonas endógenas, no sólo tienen un impacto directo sobre la endometriosis, afectando el crecimiento del endometrio, sino que pueden tener un efecto indirecto al modificar el sistema inmunológico. Alteraciones inmunes sistémicas se han sugerido como un posible factor etiopatogénico para la endometriosis. Esto ha sido sugerido por la desregulación de la producción de citoquinas.³⁵ ¿En qué medida y cómo las hormonas endógenas y exógenas regulan la función inmune (macrófagos y la función alterada citoquina) y por lo tanto ejercen su efecto a nivel bioquímico aún está por verse. Alteración de la secreción de citoquinas y factores de crecimiento parecen estimular el endometrio ectópico y bajar la regulación de la acción de la compactación de los macrófagos.³⁶ Estos tienden a promover la adhesión de endometrio ectópico y de los factores angiogénicos estimular la angiogénesis y la proliferación. Sin embargo, las sustancias tóxicas estrógenicas como las dioxinas han mostrado alteraciones en la producción de leucocitos de mediadores inflamatorios que se observa también en la endometriosis,³⁷ apoyando más que la endometriosis se caracteriza por una alteración inmune sistémica que puede ser influida por el entorno hormonal del cuerpo.

Conclusión

Para concluir, es fácil ver cómo la endometriosis puede ser considerada una enfermedad del sistema endocrino en vista del papel de las hormonas endógenas en su fisiopatología, el desarrollo y opciones de tratamiento. La endometriosis es una enfermedad dependiente de esteroides que histológicamente es similar al del endometrio. Sin embargo existen diferencias cuantitativas entre la endometriosis y el endometrio en respuesta al ambiente hormonal, esto puede ser debido a las variaciones en la expresión de los receptores de esteroides. Aunque los detalles más finos de la patogénesis y el tratamiento aún no se han estudiado y son continuamente actualizados, los dos componentes esenciales, que son los estrógenos y el endometrio se ha demostrado fuera de toda duda que son los principales componentes de la endometriosis.

Referencias

- Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:165-72.
- Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-99.
- Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-49.
- Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155-64.
- Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* 2003;21:125-34.
- Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005;83:758-60.
- Song JY, Fraser IS. Effects of progestogens on human endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:385-94.
- D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, et al. The effect of pregnancy on endometriosis in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). *Arch Gynecol Obstet* 1997;261:15-19.
- Cummings AM, Metcalf JL. Effect of surgically induced endometriosis on pregnancy and effect of pregnancy and lactation on endometriosis in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:332-37.
- Dunselman GA, Willebrand D, Evers JL. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptors of eutopic and ectopic endometrium in the rabbit model of endometriosis: the effect of pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7:73-75.
- Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:195-200.
- Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, Gibbons D. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J Clin Pathol* 2008;61:455-59.
- Tazuke SI, Milki AA. Endometrioma of uterine serosa in a woman with mosaic Turner's syndrome receiving hormone replacement therapy: case report. *Hum Reprod* 2002;17:2977-80.
- Fechner S, Husen B, Thole H, et al. Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. *Fertil Steril* 2007;88:1029-38.
- Metzger DA, Szpak CA, Haney AF. Histologic features associated with hormonal responsiveness of ectopic endometrium. *Fertil Steril* 1993;59:83-88.
- Braundmeier AG, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2358-65.
- Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:334-40.
- Bulun SE, Fang Z, Imir G, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004;22:45-50.
- Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *Bjog* 2008;115:818-22.
- Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, McCarty KS, Jr. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989;51:409-15.
- Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000;159:37-43.
- Khosravi S, Leung PC. Differential regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)I and GnRHII messenger ribonucleic acid by gonadal steroids in human granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 663-72.
- Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:131-47.
- Morimoto C, Osuga Y, Yano T, et al. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:3212-18.
- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:71-78.
- Goldman MB, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:15-31.
- Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006;1:106-11.
- Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999;64:648-53.
- Zhao D, Lebovic DI, Taylor RN. Long-term progestin treatment inhibits RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gene expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2514-19.
- Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod* 2001;7:163-68.
- Carneiro MM, Morsch DM, Camargos AF, Reis FM, Spritzer PM. Androgen receptor and 5 alpha-reductase are expressed in pelvic endometriosis. *Bjog* 2008;115: 113-17.
- Rose GL, Dowsett M, Mudge JE, White JO, Jeffcoate SL. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone, and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro. *Fertil Steril* 1988;49:224-28.
- Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000068.
- Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:789-94.
- Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 783-89.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect* 1995;103:151-56.

Capítulo 9

Inmunología y Endometriosis: ¿Existe un Vínculo?

Introducción

Por casi un siglo la endometriosis, como ninguna otra enfermedad del sistema reproductor femenino, ha sido objeto de extensa investigación clínica y experimental. Sin embargo, nuestro conocimiento de su etiología y patogenia sigue siendo poco claro, y no es fácil identificar a los individuos susceptibles, ni diagnosticar efectivamente, tratar o curar a las mujeres con esta condición. Histológicamente la endometriosis es una enfermedad benigna, sin cambios celulares atípicos, pero comparte muchas características con el cáncer. Se origina en el sistema reproductor femenino, pero puede extenderse a metástasis como un cáncer en cualquier tejido u órgano. Aunque bajo el control de las hormonas reproductivas de origen ovárico, la endometriosis adquiere la capacidad de producir estas hormonas, así como secretar una serie de factores que a su vez estimulan en la manera auto o paracrina su crecimiento autónomo. Como el cáncer, las células del endometrio producen una variedad de sustancias que suprimen la respuesta inmune, permiten escapar de la vigilancia inmunológica y permiten la invasión de células del endometrio. Numerosos estudios han sido publicados desde principios de 1980 que demuestran alteraciones en el sistema inmunológico o la respuesta inmune en la endometriosis. Curiosamente, sin embargo, la mayoría de estas alteraciones se observaron sólo hasta cierto punto, y sólo en algunos pacientes con la enfermedad. Además, no todos los estudios pueden ser reproducidos consistentemente. Contribuyendo al problema está el hecho de que la endometriosis varía significativamente en la magnitud, localización y apariencia, que se asocia con un grado variable de reacción local y que la apariencia visual de las lesiones puede ser engañosa contribuyendo a errores de diagnóstico. Por otra parte, no está claro en qué medida los resultados de la endometriosis experimental inducida en animales de laboratorio pueden ser extrapolados a las mujeres. Muchas teorías se han propuesto para explicar el papel del sistema inmune en la patogenia de la endometriosis. Sin embargo, no está claro qué alteraciones

de la función inmune predisponen a, y son el resultado de, el crecimiento del endometrio ectópico.

En este capítulo, vamos a discutir las pruebas aportadas por la literatura, así como los resultados pertinentes de nuestros propios estudios publicados que sugieren un vínculo entre la endometriosis y el sistema inmunológico. Nuestro enfoque de este tema viene de una perspectiva teórica y, por tanto, no cita de forma exhaustiva todo el complemento de la documentación pertinente. En cambio, el lector se dirige a los muchos y excelentes comentarios, capítulos y libros de texto dedicados a este tema. Nuestro objetivo es invitar al lector a examinar, reflexionar y especular sobre lo que las pruebas obtenidas de casi cuatro décadas de investigación nos dicen sobre esta cuestión fundamental: ¿causa el sistema inmune la endometriosis?

Sistema Inmune y su Función

Al Lector: Los conceptos presentados en esta sección se incluyen para proporcionar un contexto en el que se considere cómo el sistema inmune podría desempeñar un papel en el desarrollo y la patogénesis de la endometriosis. El lector se dirige a Parham, Peter. *El Sistema Inmunológico, 2ª Ed.* Nueva York, NY, Garland Science, 2005, para un tratamiento más exhaustivo de este tema. Tenga en cuenta que no podemos reclamar el crédito de los conceptos tratados a pesar de que son responsables de la narración. Nosotros, sin embargo, indicamos con letra cursiva nuestra opinión sobre cómo los diferentes conceptos inmunológicos y mecanismos, ya sean descritos por primera vez por nosotros mismos o por otros, son pertinentes a la etiología y la patogenia de la endometriosis.

Respuestas Específicas Inmunes Innatas y Adaptativas

Las últimas tres décadas de investigación han visto un aumento notable en la comprensión de la respuesta inmune y su papel en diferentes condiciones patológicas. Gran parte

de este trabajo ha sido el objetivo de comprender cómo las reacciones inmunológicas del sistema innato y adaptativo-inmune específico contribuyen a los procesos patológicos característicos de los diferentes estados de enfermedad. Las reacciones inmunológicas provocadas por un amplio espectro de condiciones (por ejemplo, infecciones, traumatismos, las mutaciones) provocan respuestas inflamatorias mediadas por las células (por ejemplo, los neutrófilos, macrófagos, células NK) y las citocinas (por ejemplo, IL1, TNF α , TGF β) del sistema inmune innato. La activación del sistema inmune innato es fundamental para la supervivencia del huésped. Por lo tanto, estas reacciones son estimuladas, casi inmediatamente por eventos de activación infecciosos o traumáticos a través de la inducción rápida de señales de activación (por ejemplo, las quimiocinas, los receptores de reconocimiento de patrones) que se han mantenido y perfeccionado en toda la filogénesis de la especie. Estas reacciones conducen a la destrucción de los organismos específicos, las células o tejidos, seguido por el reclutamiento de procesamiento antígeno de células (por ejemplo, los macrófagos, células dendríticas) en el sitio, y la activación posterior del antígeno adaptativo (específico) de la inmunidad. Estas reacciones enlazan respuesta inmune innata y adaptativa que conduce a sensibilización duradera, de largo plazo del huésped. Un importante subproducto de estas reacciones de defensa del huésped que puede ocurrir, es la destrucción de las células circundantes normales y los tejidos.

En algunos individuos, la destrucción de los tejidos normales por las reacciones inflamatorias resulta en la pérdida de la auto-tolerancia. Esto se manifiesta por el desarrollo de reacciones mediadas por células T y las células B, en contra del normal o cuasi-normal tejido de epítomos. Una vez que estas reacciones se han desarrollado, la exposición continua del sistema inmune sensibilizado a los antígenos propios produce la estimulación crónica, cíclica de las células T y de los clones de células B, acompañados por la amplificación de la respuesta destructiva del tejido a través del reclutamiento y activación de células inflamatorias adicionales. Según se repite este ciclo, la condición se vuelve crónica con daño tisular permanente y destrucción característica de la fisiopatología asociada con la enfermedad y la persona o la condición. *Esta secuencia de eventos proporciona un paradigma útil para explicar muchas de las relaciones que parecen funcionar en las reacciones inmunológicas observadas en mujeres con endometriosis.*

Inmunidad Humoral y Mediada por Células

El sistema inmune adaptativo específico una vez fue visto como un sistema relativamente simple que puede ser separado en reacciones mediadas por anticuerpos (inmunidad

humoral) o células (inmunidad celular). Ahora reconocemos que el sistema inmunológico es un complejo, integrado y coordinado proceso fisiológico que funciona de una manera bien regulada. Sus funciones son fundamentales para la defensa del huésped, el mantenimiento de la homeostasis, y el control de múltiples procesos celulares y metabólicos. A excepción de un selecto grupo de lugares clasificados como “inmunológicamente privilegiados”, el sistema inmunitario está presente y operativo en todos los compartimientos y espacios en el cuerpo, éste funciona en todos los ambientes fisiológicos, y efectos y se ve afectado por el entorno en que opera. Por lo tanto, las reacciones inmunológicas del sistema inmune innato y adaptativo tienen la capacidad de influir en el comportamiento de las células en prácticamente cualquier compartimiento anatómico o tejido.

En lugar de ver el brazo efector de la respuesta inmune en términos de acontecimientos singulares o reacciones, ahora reconocemos que estas reacciones están mediadas por múltiples efectores celulares y bioquímicos. Estas reacciones son provocadas por una serie de procesos celulares y bioquímicos que los mediadores de rendimiento (celular y humoral), capaces de ejercer potentes efectos biológicos que pueden ser beneficiosos o perjudiciales para el anfitrión. Por otra parte, las respuestas inmunes evolucionan en términos de magnitud y afinidad (especificidad) para los inmunógenos que provocan la respuesta. La inducción de la síntesis de anticuerpos o la activación de células T son familiares, ejemplos bien estudiados de las respuestas inmunes donde esta visión más compleja del sistema es útil.

Reconocemos también que la estimulación de una respuesta inmune desencadena una cascada de “regulación” capaz de controlar las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa. Durante la etapa de aferentes (activación) de la respuesta inmune adaptativa, los mecanismos de reglamentación determinan el tipo de poblaciones de linfocitos estimulados (es decir, de células B vs predominante de células T predominante). Durante la etapa de amplificación de la respuesta, otros mecanismos de regulación determinan la magnitud y la especificidad de la piscina de linfocitos de respuesta. Y durante la etapa eferente de la respuesta, otros mecanismos de reglamentación determinan la duración de la respuesta. Por lo tanto, reconocemos que las citoquinas de “ayudante” células T CD4 + responsables de la inducción de la inmunidad humoral se distinguen de las citocinas responsables de la inducción de la inmunidad mediada por células. Citoquinas tipo 1 (representadas por el interferón gamma) inducen inmunidad celular y las citoquinas de tipo 2 (caracterizada por IL4) inducen la inmunidad humoral. No sorprendentemente el equilibrio entre las citocinas tipo 1 y tipo 2 determinan el tipo de respuesta inmune inducida (es

decir, célula mediada predominante o anticuerpos mediados predominante), así como su “tono” general o “polaridad”.

Y es la polaridad de la respuesta inmune que muchas veces determina la patogenia de la enfermedad, así como sus resultados en términos de supervivencia de acogida. Por ejemplo, una respuesta tipo 1 predominante a una infección con el *Mycobacterium leprae* conduce a la activación de los macrófagos incluyendo los que albergan el bacilo. Estos macrófagos activados son capaces de suprimir los bacilos que resultan en bajo nivel de infectividad y las infecciones no letales denominadas la lepra tuberculoide. En contraste, una respuesta predominante tipo 2 al mismo organismo produce anticuerpos que son inaccesibles a los bacilos. Esta respuesta no activa los macrófagos infectados, produciendo una enfermedad con alta infectividad y la enfermedad mortal a veces denominada lepra lepromatosa.

Otro mecanismo de regulación importante logrado durante la respuesta inmune es mediada por otro subconjunto de las células CD4 + “ayudante”. Aunque las células T auxiliares se ha entendido tradicionalmente que se activan por células antígeno presentadoras y, posteriormente, la activación de células T CD8 +, los macrófagos y células B para obtener y ampliar la inmunidad celular y humoral, los linfocitos T CD4 + denominado células T reguladoras (Treg), han demostrado suprimir la respuesta inmune. La activación de las células Treg impide la perpetuación de la respuesta después de la eliminación del estímulo desencadenante y son fundamentales para determinar la magnitud y la duración de la respuesta inmune. Las células Treg completan esto expresando un receptor (designado CTLA4) competitivo con una temprana acción de co-estimulación de los receptores expresados en células T “ayudante” (CD28 designado), que permite la activación de células T mediante células presentadoras de antígenos. La capacidad del sistema inmunológico de producir efectores (humoral y celular) para la defensa del huésped frente a los organismos nocivos o de células está constantemente compensada por los sistemas reglamentarios que impiden la perpetuación de las respuestas de manera indefinida y abrumando la homeostasis normal. *Estos conceptos relativos a la activación del sistema inmunológico y la regulación son útiles cuando se examinan las pruebas de función del sistema inmune en el desarrollo y patogénesis de la endometriosis.*

Eliminación de la Senectud, Células Mal Colocadas o Ectópicas

La opinión de que la respuesta inmune se dedica principalmente a la eliminación del material “extranjero” o antígenos o antígenos “no libres” ha sido sustituida por una vista panorámica reconociendo el papel crítico de este sistema en la eliminación de células anormales o tejidos derivados

del huésped. Este punto de vista tiene capacidad para un repertorio ampliado de inmunógenos capaces de provocar reacciones en contra de las células senescentes, células fuera de lugar (ectópicas), las células dañadas, células estresadas y las células mutadas. Así pues, una función principal del sistema es el mantenimiento de la homeostasis normal de limpieza a través de un espectro de “funciones en prácticamente todos los compartimentos fisiológicos. Por ejemplo, los macrófagos son en gran medida responsables de la fagocitosis y la eliminación de los glóbulos rojos senescentes que expresan los residuos de serina fosfatidil limitados normalmente a la pared interna de la membrana celular de color rojo hasta la senectud. La eliminación homeostática de células senescentes por los macrófagos es esencial para la supervivencia del huésped.

Otras funciones del sistema inmunológico participan en la reparación tisular y la remodelación de tejidos. Algunos de estos funcionan durante el ciclo menstrual, como las células del endometrio en la cavidad uterina se someten a la proliferación cíclica, la apoptosis, derramando, la expulsión y la regeneración. *Por otra parte, cada vez que las células del endometrio están en las ubicaciones ectópicas durante la menstruación fuera, es razonable suponer que las funciones de la homeostasis del sistema inmune son fundamentales para la eliminación de estas células fuera de lugar. También puede ser postulada, por lo tanto, que la falla del sistema inmune para realizar estas funciones correctamente, podría contribuir al desarrollo de la endometriosis.*

Estas posibilidades se verían fortalecidas si se pudiera demostrar que existen factores de endometrio o funciones que señalan el sistema inmunológico durante el ciclo menstrual. Así, los estudios que muestran la síntesis de varias citocinas y quimioquinas por las células del endometrio, así como la presencia de macrófagos de endometrio y de otras células inmunes que fluctúan durante el ciclo menstrual abogan por un papel del sistema inmune en el crecimiento normal del endometrio, la apoptosis y regeneración / remodelación.

Reconocimiento de la Autonomía, del Auto, No Auto, y Auto Alterado

Uno de los avances más significativos en nuestro conocimiento del sistema inmunológico ha sido una mayor comprensión de reconocimiento de antígenos, el procesamiento y presentación. De estos estudios, hemos aprendido mucho sobre cómo el sistema inmune está programado para tolerar el “auto” y reconocer el “no-auto”. Hay dos vías para procesar y visualizar los antígenos: uno en asociación con moléculas de clase II de MHC y el otro en asociación con moléculas MHC de clase I. Indicar antígenos asociados con moléculas de clase II es principalmente una función de antígeno de células presentadoras profesionales y conduce a la activación

de la inmunidad específica de adaptación. La visualización de antígenos “auto” en las moléculas MHC de clase I se produce en todas las células nucleadas del organismo y es esencial para el mantenimiento de “auto-tolerancia” y la prevención de la autoinmunidad.

Significativamente, el concepto de “no-auto”, como la exigencia principal de inmunogenicidad se ha ampliado para incluir el concepto de “modificación-auto” o “auto alterado”. En este contexto, antígenos “auto alterados” a través de diversos medios (por ejemplo, el estrés oxidativo, la senescencia, mutación) expresan epítomos capaces de estimular la lucha contra el “auto modificado” de las reacciones inmunes. Este concepto ha sido muy útil en el estudio de los antígenos expresados por células malignas derivadas de antígenos normales “auto”, una situación que desafía al sistema inmunológico a reconocer epítomos de células y tejidos que normalmente deben ser tolerados. “Auto modificación” se realiza a través de múltiples mecanismos que ocurren ya sea a nivel genómico (por ejemplo, supresión de mutaciones), el nivel de expresión (por ejemplo, modificaciones post-traslacionales) o a través de los cambios epigenéticos y puede ocurrir en cualquier célula somática expuesta a estrés oxidativo y otras a través de los procesos en todas partes durante las reacciones inflamatorias.

Una de las modificaciones más comunes de antígenos “auto” vistas en los tejidos malignos resulta de glicosilación reducida de glucopéptidos mucinosos. No sólo es la porción glicosilada de la glicoproteína modificada, la reducción de glicosilación también expone epítomos crípticos sobre la base de péptidos que normalmente son secuestrados por el sistema inmunológico. Así, al menos 2 epítomos inmunogénicos son expresados por “auto-modificación” de glucopéptidos celulares como consecuencia de casos de mutaciones en las células malignas. Estos llamados epítomos “Muc-1” se expresan sobre una variedad de cánceres humanos (por ejemplo, de mama, pulmón, ovario, páncreas) y están siendo investigados como componentes de las vacunas contra el cáncer humano.

Con respecto a la endometriosis, es razonable especular que las células del endometrio de algunas mujeres pueden expresar epítomos “auto-modificados” capaces de estimular el sistema inmunológico. Además, si la respuesta inmune no puede eliminar estas células “auto-modificadas” su persistencia se espera que produzca inflamación crónica, el daño a las células del espectador, posible sensibilización contra antígenos normales, “auto” y la supresión inmunológica posible. Este modelo explica algunas de las características de la endometriosis: relación del sistema inmune en términos de establecimiento de la enfermedad, patogenicidad, cronicidad y ciclicidad clínica.

¿Es la Respuesta Inmune Alterada una Causa o una Consecuencia de la Endometriosis?

La asociación entre la endometriosis y alteraciones en el sistema inmunológico ha sido reconocida desde la década de 1980 y ha sido objeto de numerosas revisiones exhaustivas que se actualizan periódicamente. Pero si bien hay un reconocimiento universal de que estos cambios se asocian temporalmente con la endometriosis, no hay evidencia definitiva de que estas alteraciones inmunes son la causa de la enfermedad.

Este enigma no se limita al problema de la endometriosis, pero sigue siendo una cuestión fundamental para muchas enfermedades asociadas con alteraciones inmunológicas. El fallo del sistema inmunitario para reconocer y eliminar las células transformadas malignamente ha sido postulado como un factor crítico para el desarrollo del cáncer y es apoyado por estudios que muestran una mayor incidencia de cáncer en las personas con deficiencia inmune, o en modelos de carcinogénesis en el que el anfitrión es sometido a supresión inmunológica. *Por lo tanto, es razonable suponer que, o bien una inmunodeficiencia adquirida o inmunosupresión intencional podría estar asociado con una mayor incidencia de la endometriosis.*

¿Cómo Podrían Contribuir a la Endometriosis las Alteraciones en la Inmunidad Celular?

Como se describió anteriormente, la destrucción de un estímulo provocado, seguido por el procesamiento del antígeno, lo que lleva a la expresión de epitopes que estimulan los linfocitos CD4+, que a su vez, activan el antígeno B específico o linfocitos T, son pasos críticos en el desarrollo de la inmunidad adaptativa. El resultado de estos eventos para una respuesta de tipo 1, es la producción de el antígeno CD4+ específico activado, y poblaciones de células T CD8+ capaces de mediar en un amplio espectro de reacciones efectoras en un encuentro posterior con el antígeno, incluyendo: (i) un ataque directo contra el antígeno de células positivas, (ii) la movilización y activación de los macrófagos, (iii) mayor activación de las células NK, y, (iv) estimula la síntesis y secreción de mediadores solubles con efectos pluriopotentes contra prácticamente todos los tipos celulares conocidos a participar en el desarrollo de la endometriosis.

Mecanismos para la Interrupción de la Inmunidad Celular en la Endometriosis

Si la activación de células T y la inducción de la inmunidad celular se activan normalmente en respuesta a antígenos aberrantes asociados de endometrio, es razonable especular

que la interrupción de estos procesos podría permitir la persistencia de células anormales en el endometrio. Múltiples tipos de trastornos son factibles y podrían resultar en una o ambas inmunidades defectuosas a las células del endometrio y la alteración inmunológica generalizada. Esto puede explicar por qué algunas, pero no todas las mujeres con endometriosis muestran una supresión significativa de inmunidad general de célula mediada.

La evidencia de la inmunidad celular alterada en la endometriosis proviene de estudios que muestran que las células del endometrio producen inmunosupresores, sustancias detectables en la circulación, los líquidos peritoneales, o medios de cultivo de las células del endometrio. Sustancias tales como: haptoblobin, sKIR (forma soluble de los Receptores Asesinos Inhibitorios), cadherinas, sICAM-1, o RCAS1 (vinculante receptor de antígeno de cáncer) han sido documentados en este tipo de estudios. RCAS1, según las últimas informaciones, parece haber sido expresado en el endometrio ectópico y eutócico, decidua y de trompas y la mucosa cervical, también es expresado por las células del cáncer ginecológico y postuló a contribuir para escapar de acogida de vigilancia inmunológica. Inhibe la actividad NK y citotóxica de células T mediante la estimulación de la apoptosis en estas células. La expresión anormal RCAS1 en el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis se asocia con aumento de los niveles solubles RCAS1 en la circulación y se correlacionó con la supresión inmune. Del mismo modo, la supresión inmune puede estar mediada por las células del endometrio que expresan FAS ligando capaz de inducir la apoptosis de las células T y las células NK.^{4,5}

¿Cómo Podrían Participar las Células NK en la Causa de Endometriosis o su Patogénesis?

Las células NK median la destrucción celular de objetivos sensibles, responden y sintetizan citocinas tipo 1 como el interferón gamma, IL12, y TNF α , y colaboran con los anticuerpos para mediar dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad celular (ADCC). Su reconocimiento y activación de funciones están reguladas por las familias de receptores de membrana que transducen activación de señales (conocidos colectivamente como la activación de los receptores de las células NK (KARs) y las señales de inhibición (conocidos colectivamente como receptores inhibitorios de las células asesinas (KIRs). Estas familias receptoras interactúan con ligandos afines en célula diana potencial de superficies, resultado que puede ser la inhibición de la activación de NK (un estado de no respuesta) o la promoción de la activación. Debe tenerse en cuenta que las células somáticas normales expresan ligandos tanto de inhibición y activación y es el equilibrio entre la activación y la inhibición de participación

de los receptores que determina si la célula NK se activa o permanece en reposo.

La inhibición de los receptores sobre las células NK involucra la inhibición de ligandos expresada por las células normales, más predominantemente epítomos en las moléculas MHC de clase I. Así, las células normales del huésped que expresan moléculas involucran los ligandos inhibitorios sobre células NK que no reaccionan al "auto". Sin embargo, la pérdida o la expresión aberrante de moléculas de clase I en las células, los acontecimientos comúnmente vistos en las infecciones virales o enfermedades malignas, resultan en la disminución del compromiso de los receptores inhibidores de las células NK. Esta situación favorece cuantitativamente la participación activa de los ligandos en la célula diana que resulta en la activación NK y la lisis de la célula diana. Estos mecanismos son objeto de numerosas visiones excelentes que se actualizan periódicamente.⁶

Si las células del endometrio transportadas a lugares ectópicos durante la menstruación, expresan epítomos relacionados con el estrés o regulan a la baja las moléculas de Clase I u otros KIRs en su membrana, las células NK en el medio ambiente ectópico deberían participar en la eliminación de estas células del endometrio. Si esto es así, es lógico postular que el desarrollo de la endometriosis puede ser asociada a la insuficiencia de las células NK para realizar esta función. Esto podría ocurrir a través de diferentes mecanismos relacionados con las células NK o las células del endometrio, resultando bien en el fracaso de reconocimiento NK, activación o destrucción de las células diana.

Diferentes estudios han demostrado muerte deficiente de las células NK diana de referencia y de las células del endometrio en las mujeres con endometriosis.⁷ Hasta la fecha, no hay pruebas definitivas que indiquen deficiencias en el número de células NK ya sea en la circulación o los líquidos peritoneales de los pacientes. Del mismo modo, no hay informes que demuestran la pérdida de la activación de ligandos o aumento del número de ligandos en la inhibición de las células del endometrio de las mujeres con endometriosis.

Lo que se ha informado, sin embargo, es un aumento en el número de la familia KIR de las células asesinas receptores inhibitorios tanto en las células circulantes y las células NK peritoneales en mujeres con endometriosis.⁸⁻¹⁰ Por ejemplo, una sobreexpresión del asesino receptor inhibitorio CD-158A de las células NK se ha demostrado en las mujeres con endometriosis y aparentemente no se vio afectado por cualquiera de los tratamientos médicos o quirúrgicos. Este CD-158A + células NK eran más de mil veces más abundante en la sangre periférica de líquido peritoneal que sugiere una predisposición genética para el desarrollo de la endometriosis y la tolerancia inmunológica de las células del endometrio fuera de lugar.

Un número de investigadores también han proporcionado pruebas de que factores solubles del cultivo de células del estroma endometrial tienen un efecto inhibitorio sobre la matanza NK.¹¹⁻¹³ El ICAM-1 soluble y la subunidad p40 del receptor de IL12 (nota: el IL12 es un potente activador de citoquinas NK) son encontrados ambos en niveles elevados en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis que sugiere otro mecanismo por el cual la destrucción NK de las células del endometrio ectópico puede ser inhibida en las mujeres con la enfermedad. En conjunto, estos resultados sugieren que las alteraciones en la activación de las células NK la función citolítica NK llevaron a defectuosa muerte de las células NK del endometrio ectópico en las mujeres con endometriosis. La implicación de estos hallazgos sobre el establecimiento y la persistencia de la endometriosis es sustancial, pero no ha llevado hasta la fecha, a los ensayos clínicos controlados con estimuladores de las células NK en pacientes con endometriosis

¿Cómo Pueden las Células T Jugar un Papel en la Causa o Patogénesis de la Endometriosis?

Los linfocitos T responsables de la inducción y la expresión de la inmunidad celular de adaptación incluyen las células CD4 que expresan un perfil de citoquinas de tipo 1 (es decir TH1 CD4 + células T) junto con células T CD8 +. Estudios realizados en la última década muestran también la inducción de células T reguladoras CD4 + (Tregs) que controlan la magnitud y la duración de la respuesta. En particular, todas estas células T expresan receptores específicos de antígeno para estimular epítomos.

El requisito para el antígeno de receptores específicos en las células T plantea la pregunta provocativa de si los receptores de las células T unen epítomos de células del endometrio. Desafortunadamente, no existen datos definitivos que demuestren esto. Varios informes de la década de 1980 proporcionan una evidencia indirecta de reconocimiento de las células del endometrio autólogo por linfocitos con ensayos funcionales considerados mediados por células T. Pero muchos de estos estudios no pudieron probar la especificidad antigénica de las células endometriales de donantes no emparentados y no se ha realizado la investigación más rigurosa de reordenamiento del receptor de células T consistentes con la especificidad antigénica de las células T expandidas clonalmente en mujeres con endometriosis. Significativamente, ninguno de los estudios reportó que la (supuesta), reactividad de células T se limitó a la presencia de endometriosis.

Por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad retardada a la inyección intradérmica de células endometriales autólogas, y la proliferación de linfocitos en respuesta a estas células

se informó estar reducida en monos con endometriosis espontánea en comparación con los controles normales. Del mismo modo, los linfocitos de sangre periférica de las mujeres con endometriosis se informó que median menos citotoxicidad contra las células endometriales autólogas que los sujetos de control usando un ensayo *in vitro* 51-cromo liberación. La conclusión sugerida por estos resultados es que el reconocimiento de células T de antígenos de células del endometrio autólogo no se dirige exclusivamente contra epítomos expresados en el endometrio de las mujeres con endometriosis.

Estudios recientes han investigado el estado de inmunidad de células T en mujeres con endometriosis mediante la determinación de perfiles de citoquinas en las poblaciones de CD4 sobre la base de las funciones mencionadas de células tipo 1 y tipo 2 en la inducción de la inmunidad celular y humoral, respectivamente. *Suponiendo que el contenido de una citoquina CD4 + de la población Célula T será evocado por la estimulación de antígenos específicos a través de células presentadoras de antígeno, el equilibrio entre células TH1 y linfocitos TH2 deben reflejar la polaridad de la respuesta de células T en términos de inmunidad celular vs inmunidad humoral. Por otra parte, esto puede ser evaluado sin conocer las especificidades antigénicas involucradas.*

Es notable que la mayoría de estos estudios muestran índices TH1: TH2 que favorecen la inducción de la inmunidad humoral en mujeres con endometriosis. Esto se ha encontrado con las células circulantes y células T peritoneales y difiere de los resultados en los sujetos en control sin endometriosis en el que la mayoría de las células CD4 + son del fenotipo Th1. Algunos estudios también han evaluado las poblaciones TH1 y TH2 con células recuperadas de endometrio ectópico de las mujeres con endometriosis. Una vez más, los resultados indican que la reactividad de células T favorece la inducción de la inmunidad humoral en mujeres con endometriosis. *Sin embargo, sin evidencia de células T clonalmente ampliadas capaz de unirse a las células endometriales a través de receptores reordenados específicos para antígenos de endometrio, la existencia y la importancia de la inmunidad adaptativa específica de células T en la endometriosis sigue sin demostrarse.*

¿Cómo Pueden los Macrófagos Jugar un Papel en la Causalidad de la Endometriosis o Patogénesis?

Las células del sistema mononuclear fagocítico, es decir, macrófagos, son quizás los más estudiados de la población de leucocitos en las mujeres con endometriosis. Células del linaje de los macrófagos sirven múltiples funciones tanto en el sistema inmune innato y adaptativo. Se derivan de los monocitos producidos por la médula ósea, que normalmente

circulan en la periferia de 2-3 días y trafican a órganos y tejidos en los que se someten a una mayor diferenciación en respuesta a factores en el microambiente residente. Cuando se activan, los macrófagos se sintetizan y secretan docenas de diferentes mediadores que funcionan como quimiocinas, citocinas, mediadores inflamatorios, factores de crecimiento, factores de angiogénesis, factores de diferenciación, los factores citolíticos y demás funciones, demasiado numerosas para discutir. En trastornos inflamatorios agudos, la producción de monocitos en la médula ósea se ha aumentado sustancialmente con la movilización y posterior activación en el sitio del estímulo provocado. Los acontecimientos que se deriven puede implicar la fagocitosis y / o neutralización de los estímulos, la degradación, la elaboración y presentación de epítopes antigénicos, la activación de células T, y la generación de la inmunidad específica de adaptación. Este sistema es muy eficiente para responder rápidamente a eventos infecciosos o traumáticos y es esencial para la defensa del huésped.

En condiciones inflamatorias crónicas, sin embargo, puede que no sea posible eliminar el estímulo provocado exitosamente de tal manera que alguna forma de estimulación ocurre. En este caso, el número de macrófagos/monocitos y el estado funcional fluctúan las horas extraordinarias en formas que no son rigurosamente coordinadas y predecibles en términos de tiempo, magnitud y duración. Esta es la situación presentada por la endometriosis.

En las mujeres con endometriosis, monocitos y macrófagos en la circulación, la cavidad peritoneal y pélvica, y el endometrio han sido objeto de amplio estudio de cerca de 4 décadas. La inmensa mayoría de los estudios demuestran que el número de macrófagos y el estado de activación se incrementan en las mujeres con la enfermedad. Lo mismo puede decirse de prácticamente todas las enfermedades crónicas inflamatorias, como aquellas en los que el defecto fundamental responsable de la situación ha sido identificado. Se ha visto que la presencia de la enfermedad provoca cambios en el número de macrófagos y la función que a su vez, influyen en la evolución clínica y la severidad de la enfermedad. Pero, sin la identificación de un defecto fundamental responsable del desarrollo de la endometriosis, la importancia de los cambios de los macrófagos de la causalidad la endometriosis no es clara. Lo que está claro, sin embargo, es que los cambios en los macrófagos vistos en mujeres con endometriosis tienen una profunda capacidad de influir en la patogénesis de la endometriosis y el curso clínico.

La lista de los cambios funcionales de los macrófagos en la circulación, las cavidad peritoneal y la pelvis, y el endometrio eutócico de mujeres con endometriosis es extensa, sigue creciendo, y más allá del ámbito de aplicación de este

capítulo. Basta decir que estos cambios han sido reportados por nuestro grupo y otros que tienen el potencial para facilitar la creación, el crecimiento, la neovascularización y la propagación de las lesiones del endometrio ectópico característico de la endometriosis. Esto se explica por el hecho de que los macrófagos activados son los productores de un gran número de mediadores diversos y pluripotentes. Además, muchos de estos factores participan en y en los diferentes sistemas fisiológicos, como los inflamatorios, inmunológicos y neurológicos. La importancia de esta para la endometriosis puede ser apreciada considerando lo que nosotros y otros han informado de las citoquinas, TNF, que se describe con cierto detalle a continuación. *Cuando se aprecia la multiplicidad de efectos que pueden ser provocados por una sola citoquina derivada de macrófagos entre las muchas citocinas que demuestran estar alteradas en mujeres con endometriosis, se puede afirmar que la importancia de los cambios de los macrófagos en mujeres con endometriosis son tan profundos como complejos.*

La Inflamación Crónica como un Mediador y Modulador de la Endometriosis

Leucocitos mononucleares y polimorfonucleares (por ejemplo, los macrófagos y neutrófilos) que participan como parte del sistema inmune innato son las principales fuentes de lípidos oxidados, superóxidos, peróxido de hidrógeno, prostaglandinas y otros mediadores que contribuyen a perpetuar el componente inflamatorio de la endometriosis. Junto con las citoquinas inflamatorias y quimiocinas, estas especies moleculares oxigenadas son algunos de los mediadores biológicos más potentes conocidos. Ellos tienen una profunda capacidad de mediar el estrés celular que pueden contribuir a los síntomas de la endometriosis en múltiples formas. Más recientemente, la capacidad de estos mediadores de la inflamación de funcionar como moduladores del crecimiento, factores de diferenciación, los factores de angiogénesis, factores de coagulación, y los mediadores de la metástasis también se ha demostrado.

Es significativo, por lo tanto, que el aumento de los niveles de diversos mediadores de la inflamación se ha detectado en los líquidos peritoneales de las mujeres con endometriosis.¹⁸⁻²⁰ Debido a su potencia extrema de los sistemas biológicos, estos mediadores están fuertemente regulados con muy corta vida media. No es de extrañar, por tanto, que sus niveles fluctúan continuamente. Sin embargo, los efectos provocados en las células y tejidos, incluyendo a otras células del sistema inmune son de más larga vida. Por ejemplo, un mediador como la prostaglandina E2 tiene la capacidad para suprimir la función citotóxica de las células NK, las células T y los macrófagos. Esto puede ser uno de los mecanismos

responsables de la supresión de las células inmunes que de otro modo eliminan las células del endometrio ectópico en las mujeres con endometriosis. La apreciación por la presencia de niveles elevados de mediadores inflamatorios oxigenados en mujeres con endometriosis ha llevado a los ensayos clínicos de inhibidores de la ciclooxigenasa o antioxidantes en estos pacientes. Hasta la fecha, los resultados son interesantes, pero no definitivos y más investigación es claramente necesaria.

La Endometriosis y la Supresión Inmune: ¿Existe una Relación?

Si la deficiencia en la inmunidad celular es un factor en el desarrollo de la endometriosis, se podría esperar o bien un aumento en la incidencia o la progresión más rápida de la enfermedad en presencia de supresión inmunológica o deficiencia. De hecho, Wood, et al²² informó en 1983 que los monos rhesus 7 a 10 años después de la exposición sistémica a una única dosis de irradiación de protones había avanzado la endometriosis dos veces más que los controles. Del mismo modo, Campbell, et al y Rier, et al comunicaron agresiva participación de la endometriosis intestinal en monos varios años después de la exposición crónica a los bifenilos policlorados (PCB) o las dioxinas. PCBs y las dioxinas son compuestos organoclorados, con efectos inmunotóxicos, contaminantes comunes del medio ambiente.

Si bien el objetivo del estudio fue investigar las consecuencias patológicas de la exposición a dioxinas en varios procesos fisiológicos, el aumento en incidencia y severidad de la endometriosis en estos animales hace que sea difícil evitar la conclusión de que los agentes que alteran la fisiología inmune normal promueven el desarrollo de la endometriosis. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la dioxina es un mutágeno, cuya actividad, al igual que muchos agentes cancerígenos, puede producir cambios genéticos o epigenéticos en las células del endometrio. Estos cambios pueden ser críticos para las células endometriales para adquirir las características o la resistencia a la apoptosis y capacidad de crecer en localizaciones ectópicas que hemos llegado a asociar con la endometriosis. *La exposición a dioxinas suficiente para producir cambios genéticos o epigenéticos en el endometrio, mientras que perturban los mecanismos de vigilancia inmunológica que normalmente eliminan estas células, puede ser doble exigencia para la inducción de la endometriosis en estos monos.*

En un estudio experimental, prospectivo D'Hooghe et al²⁵ fue incapaz de demostrar el desarrollo de la endometriosis después de tres meses de la inmunosupresión en los mandriles con la fisiología normal de la pelvis. Sin embargo, los

babuinos inmuno deprimidos con endometriosis espontánea en ese estudio tenían un número significativamente más alto y mayor superficie de las lesiones del endometrio después del tratamiento que los animales no tratados. Es posible que el período de inmunosupresión en ese estudio fuera demasiado corto para demostrar los nuevos casos de endometriosis en animales previamente sanos, mientras que la aceleración del proceso actual de la enfermedad era factible. Esto sería coherente con nuestra comprensión actual de la patogénesis de la enfermedad como un proceso gradual, lento.

Los bifenilos policlorados, incluyendo Dioxinas, se unen a los receptores de estrógenos que actúan como anti-estrógenos y provocan efectos adversos sobre el sistema reproductivo. Ellos han sido denominados "disruptores endocrinos". Informes recientes indican que los receptores beta estradiol, a diferencia de los receptores alfa, también modulan la respuesta inmune y pueden ser activados de preferencia por los disruptores endocrinos. La dioxina también se ha demostrado en animales como un supresor de células mediadas e inmunidad humoral.²⁶ En ratas y ratones expuestos a las dioxinas, antes y después de la inducción de la endometriosis experimental hubo una dosis relacionada con aumento en el tamaño de las lesiones de endometriosis.²⁷ Curiosamente, este efecto también se observó en ratones después de la exposición intrauterina a la dioxina.²⁸ Es necesario considerar, sin embargo, que "la endometriosis experimental inducida en ratones de laboratorio, aunque comparten algunas características de la endometriosis, no es verdaderamente replicativa de la enfermedad en seres humanos.

Estos estudios con animales, junto con los informes que indican la mayor incidencia de la endometriosis en los países con más alta contaminación por dioxinas, sugieren una relación causal entre la contaminación industrial y la endometriosis. Desafortunadamente, no hay estudios prospectivos sobre la frecuencia de la endometriosis en mujeres inmunodeprimidas. Este tipo de estudios, sería difícil, si no imposible, teniendo en cuenta el prolongado período de tiempo necesario para el desarrollo de enfermedades, junto con la necesidad de técnicas invasivas para el diagnóstico. Esto haría la relación entre la aparición de la enfermedad y el inicio de la inmunosupresión difícil de establecer.

Informes de casos individuales de la endometriosis diagnosticados en mujeres en inmunosupresión después del trasplante de órganos proporcionan poca o ninguna información sobre la causalidad. Del mismo modo, no hay datos convincentes epidemiológicos que vinculan la exposición a inmunotóxicos con aumento de frecuencia de la endometriosis en los seres humanos. Los estudios prospectivos después de accidentes industriales fueron incapaces de demostrar un aumento significativo en el riesgo de endometriosis en

mujeres expuestas a la dioxina, y no se han realizado estudios epidemiológicos convincentes que vinculan la endometriosis a inmunotóxicos del medio ambiente.^{29,30} Por otra parte, las concentraciones sanguíneas y el tejido graso de los PCB's parecen ser más altos en mujeres con endometriosis que en los controles. En un estudio reciente, la concentración más alta de inmunotóxicos en el suero de las mujeres con endometriosis se asocia con alteración de la citotoxicidad mediada por células NK y una disminución en la producción de IL-1 β y de IL-12 por los monocitos de sangre periférica.³² Una regulación baja similar de la citotoxicidad NK y de la producción de IL-1 β y de IL-12 se observaron cuando monocitos humanos normales fueron pulsados con estas sustancias.

Es posible que la inmuno supresión inducida inmunotóxica predisponga al desarrollo de la endometriosis como es sugerido por estos estudios, pero un período de largo de retraso es necesario. Sin embargo, la inmunidad celular alterada en la endometriosis, se observó, sin evidencia de exposición inmunotóxica o aumento en concentraciones de la sangre/tejido de estas sustancias. *Interpretamos estos hallazgos para sugerir que el aumento de la incidencia de la endometriosis en los sujetos expuestos a niveles suficientes durante el tiempo suficiente se explica por la inducción de modificaciones genéticas o epigenéticas de las células endometriales, cuya supervivencia se ve reforzada por los efectos inmunosupresores del agente en los mecanismos de control inmunológico.*

Cambios en la Proliferación de Célula Endometrial/ Apoptosis: Implicaciones para la Resistencia Inmunológica y la Promoción de la Endometriosis

El endometrio uterino bajo la estimulación cíclica de estradiol y la progesterona sufre cambios cíclicos, de proliferación y de secreción y luego un desglose y eliminación, asociado con el retiro de estas hormonas. En un ciclo menstrual normal los cambios proliferativos están alrededor de la época de la ovulación, y si no hay embarazo, la apoptosis de las células del endometrio se inicia durante la fase secretora y está alrededor de durante el tiempo de flujo menstrual. La difusión retrógrada de las células del endometrio a localizaciones ectópicas ocurre durante la menstruación en todas las mujeres. Sin embargo, la implantación ectópica y desarrollo de la endometriosis está limitada a no más del 10% de la población femenina.

Especulamos que los trastornos inmunológicos son factores críticos que determinan el destino de las células del endometrio ectópico y, por tanto, la predisposición para el

desarrollo de la endometriosis. Además, se postula que las alteraciones en las funciones siguientes pueden ser importantes: (a) el reconocimiento del no auto o auto alterado; (b) la eliminación de células anormales o sustancias; (c) la producción de mediadores que promueven el crecimiento celular; (d) la producción de mediadores que promueven la muerte celular; (e) la producción de factores de angiogénesis; (f) la producción de quimiocinas, y (g) la producción de factores de diferenciación celular y regulación. También debe tenerse en cuenta que una o ambas de la perturbaciones cualitativas o cuantitativas en cualquiera de estas funciones podría crear condiciones que favorezcan la supervivencia y el crecimiento de las células del endometrio fuera de lugar que en última instancia podrían formar sitios ectópicos de tejido endometrial que son el sello de la endometriosis.

En las mujeres con endometriosis, no hay evidencia sólida para los trastornos en muchas de estas funciones inmunológicas como la producción de mediadores que modulan el crecimiento celular, muerte celular, la angiogénesis y la atracción de otras células capaces de contribuir a la patogénesis de la endometriosis. Lo que no se ha demostrado de manera convincente hasta la fecha es la existencia de antígenos asociados a la endometriosis, ya fuere auto-alterado o único. Y debido a esto, tampoco ha sido posible demostrar de forma convincente la sensibilización del paciente contra el endometrio anormal en mujeres con la enfermedad. El hecho de que la búsqueda de estos antígenos y las reacciones inmunes provocadas por ellos se ha prolongado durante décadas es desalentador. Además, si bien hay evidencia definitiva de mayores cantidades de diferente crecimiento de regulación y factores angiogénicos en mujeres con endometriosis, su presencia no siempre se correlaciona con la gravedad de la enfermedad o su evolución clínica.

En 1998, propusimos que la endometriosis es una manifestación de los fenómenos dobles de un endometrio anormal combinado con una respuesta inmune disfuncional.³³ Llegamos a esta conclusión sobre la base de nuestra anterior demostración de que las células del endometrio ectópico y eutócico de las mujeres con endometriosis son significativamente más resistentes a la apoptosis que el endometrio de los controles.^{34,35} Una de las principales conclusiones de las investigaciones iniciales mostraron que en la endometriosis en el endometrio eutócico hay menos ciclicidad en la proliferación / apoptosis y una reducción significativa en la apoptosis. En la apoptosis de endometrio ectópico es aún más reducida. Basándose en estos hallazgos, hemos propuesto que los cambios apoptóticos en el desprendimiento del endometrio normalmente llevan a la muerte programada de las células del endometrio al final del ciclo impidiendo de su implantación, si estuviere fuera de lugar en localiza-

ciones ectópicas.³⁶ Fuimos a demostrar la correlación entre endometrio - cuerpos apoptóticos y la concentración de los monocitos de endometrio / macrófagos, tanto en mujeres con endometriosis y en los controles sanos.³⁷

El otro brazo de este mecanismo dual, es decir, que de una respuesta inmune disfuncional a las células endometriales ectópicas, se proporcionó alrededor del mismo tiempo por nuestra demostración de la resistencia de células diana eutócicas y ectópicas del endometrio de las mujeres con endometriosis a la muerte por los monocitos circulantes y macrófagos peritoneales.³⁸ Esto nos llevó a los estudios posteriores a examinar las implicaciones de la resistencia de las células del endometrio ectópico a los productos de los macrófagos activados, centrándose especialmente en el TNF α . Nosotros y otros habíamos reportado previamente que el TNF- α , un producto de secreción importante de los monocitos / macrófagos, activados se sintetiza en mayores cantidades, tanto en los monocitos circulantes como en macrófagos peritoneales de las mujeres con endometriosis.^{39,40} Nuestros estudios posteriores demostraron en mujeres con y sin endometriosis una respuesta diferencial de las células endometriales a la proliferación / apoptosis de la modulación de los efectos de TNF α . En el endometrio sano TNF α estimula la apoptosis de las células del endometrio. En el endometrio endometriótico, tanto eutócico y ectópico, TNF- α estimula la proliferación celular. Es bien sabido que la transducción de señales a través de los receptores TNF- α 1 o 2 conduce a la degradación mediada esfingomielinasa de esfingomielina en una cascada hacia la proliferación de las células o bien inflamación o apoptosis. El interruptor en la vía de señalización parece ser a nivel de ceramida. Los estudios recientes parecen sugerir una vía de señalización anormal de la ceramida a la apoptosis en células endometriales ectópicas y eutócicas en las mujeres con endometriosis.

La evidencia es que los acontecimientos del ciclo celular, es decir, la proliferación / apoptosis en las células endometriales son controlados por los monocitos / macrófagos, y su producto TNF α . Significativamente, el efecto varía en función del origen de las células del endometrio. En el endometrio sano los monocitos / macrófagos y TNF- α suprimen la proliferación de células del endometrio y estimulan la apoptosis. En la endometriosis en las células del endometrio ectópico y eutócico, monocitos / macrófagos y TNF- α estimulan la proliferación celular y disminuye la apoptosis resultando en la supervivencia de estas células. Esta respuesta diferencial se ha observado, no sólo con los monocitos autólogos / macrófagos, sino también con los líquidos peritoneales de las mujeres con endometriosis, así como TNF- α recombinante. Por otra parte, los efectos estimulantes de líquidos peritoneales sobre la proliferación de células del endometrio fueron

abolidos por los bloqueadores TNF- α .⁴² *Así, la evidencia que apoya un papel de TNF-alfa, una citoquina que funciona como un mediador de la inmunidad específica, tanto innata como adaptativa, para contribuir a las funciones claves relacionadas con el establecimiento de la endometriosis es razonablemente sólida.*

No hay duda de que la interacción entre las células del endometrio y las inmunes es recíproca. Como se indicó anteriormente, las células inmunes pueden inducir la proliferación / apoptosis en las células del endometrio. Sin embargo, las células endometriales también pueden estimular a la apoptosis y, presumiblemente, la proliferación de las células inmunitarias. Las células endometriales glandulares y estromales expresan el ligando FAS y su receptor FAS IL-8 y otros factores producidos por los macrófagos activados y presentes en mayores concentraciones en el aumento de expresión del ligando FAS en el líquido peritoneal endometriótico y regula el alza de la apoptosis de los linfocitos T.⁴⁵ También se encontró que los niveles de FAS ligando fueron mayores en las células del estroma obtenidas del endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis en comparación con los controles normales. Por último, la evidencia de mayores niveles de FAS ligando soluble en la sangre periférica del endometrio y el líquido peritoneal fue proporcionada por García-Velasco, et al.⁴³ Este efecto fue más pronunciado en las mujeres con enfermedad moderada a grave con niveles de suero y de líquido peritoneal siendo comparables en esos pacientes. Tanto las células T y las células NK expresan el ligando FAS, así como FAS. El ataque de una célula T o células NK contra las células del endometrio por lo tanto puede ser subvertido que resulta en la inhibición de la muerte celular mediada y la apoptosis de las células inmunes.

¿Desempeña la Modulación Inmune Genética / Epigenética un Papel en la Endometriosis?

La predisposición genética al desarrollo de la endometriosis es un concepto atractivo teniendo en cuenta que es un aumento en la prevalencia de la endometriosis en familiares de primer grado. Alteraciones interesantes, tanto genéticas como epigenéticas han sido reportadas. Por ejemplo, estudios recientes sugieren los polimorfismos en la región promotora de TNF- α como un factor determinante de la susceptibilidad genética a la endometriosis en algunas poblaciones.^{44,45} Este hallazgo es de interés dado el papel central desempeñado por esta citoquina inflamatoria, inmunomoduladora, crecimiento modular, y proangiogénica para listar sólo algunos de sus efectos pluripotentes que nosotros y otros han demostrado. Del mismo modo, sobre la expresión de

KIR de las células NK y polimorfismo KIR resultando en una disminución de la citotoxicidad de las células NK pueden conferir predisposición a la endometriosis, por lo menos en algunas mujeres.¹⁰⁻¹² Hever, et al⁴⁶ usando perfiles amplios de transcripción del genoma recientemente reportaron en la endometriosis una expresión de genes consistente con un mecanismo autoinmune subyacente. En conjunto, estos datos argumentan la respuesta inmune genéticamente modificada como un factor causal en la endometriosis. Por otra parte, Wu Yan y colaboradores⁴⁷ recientemente reportaron que las células del estroma endometrial inmortalizadas estimuladas *in vitro* con TNF- α durante 30 días mostraron metilación parcial de la región promotora de la isoforma B del receptor de progesterona (PR-B), con la consiguiente reducción de la expresión PR-B. Los autores anteriormente reportaron hipermetilación del PR-B en mujeres con endometriosis indicando que la baja regulación PRB puede bloquear la acción de la progesterona que resulta en la resistencia de progesterona en la endometriosis. Por otra parte, inmunotóxicos como se discutió anteriormente puede inducir cambios epigenéticos en células endometrióticas y/o inmunes, modificando, por un lado, el ciclo celular de endometrio y, por otra, la inmunidad mediada por células. Deterioro de la citotoxicidad NK y mayor producción de TNF- α fueron reportadas en monos Rhesus 13 años después de la finalización del tratamiento de dioxinas y también en mujeres con endometriosis y altas concentraciones de PCBs la en sangre.^{32,48} Curiosamente, en uno de estos estudios los monocitos normales cuando fueron pulsados con inmunotóxicos mostraron una significativa baja regulación de la citotoxicidad NK.

Son Los Cambios en la Respuesta Inmune un Resultado de Crecimiento del Endometrio Ectópico?

La implantación de células del endometrio ectópico sin duda, estimula el sistema inmunológico y provoca una respuesta inmunológica inflamatoria. Algunas reacciones participan directamente en el control del crecimiento de los tejidos del endometrio ectópico, ya sea positiva o negativamente. Sin embargo, no existen datos que permitan establecer un vínculo causal directo entre la promoción del crecimiento o la reducción del crecimiento de las lesiones de endometriosis para cualquier reacción inmunológica estudiada hasta la fecha en mujeres con endometriosis. *La posibilidad de un nexo causal entre el sistema inmunológico y la endometriosis se vería fortalecida si se puede demostrar que las lesiones del endometrio ectópico están físicamente asociadas con las células inmunes de bien el sistema inmune específico innato o adaptativo.* Aunque existen numerosos estudios que han

reportado mayor número de diferentes células inmunológicas en la cavidad peritoneal y los líquidos de las mujeres con endometriosis, la infiltración de células inmunes en íntima asociación con lesiones exofíticas o en las proximidades de otras formas de endometrio ectópico no se ha investigado adecuadamente. Sin embargo, si una asociación física de las células inmunes con el tejido del endometrio es un fenómeno frecuente en la endometriosis, el próximo paso crítico será determinar los tipos de células que forman los infiltrados, su funcionalidad, y en última instancia, su efecto sobre el comportamiento de las células del endometrio *in vitro* e *in vivo*. Si bien es improbable que podamos dilucidar la secuencia de los eventos inmunológicos asociados con reconocimiento inmunológico de las lesiones del endometrio ectópico durante el inicio de la enfermedad de la endometriosis (sobre todo sin un modelo animal adecuado), debe ser posible determinar la secuencia durante la recurrencia de la enfermedad.

Como corolario de la pregunta de la proximidad de las células inmunitarias o infiltración de las lesiones de endometriosis, los mecanismos de reconocimiento de las células endometriales empleados por células inmunitarias innatas y adaptativas específicas deben ser definidos. ¿Hay diferencias en el reconocimiento de endometrio normal a eutócico vs endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis? ¿Existen diferencias en la reactividad entre endometrio eutócico y endometrio ectópico? ¿Cuál es la naturaleza de los epítomos vistos por el sistema inmune en células endometrióticas (por ejemplo, auto-alterados, relacionados con el estrés, completamente únicos)? Y hay mecanismos de resistencia que hacen los tejidos del endometrio ectópico insensibles a la destrucción de origen inmunológico? Es significativo que todas estas cuestiones han sido objeto de intensa investigación en los pacientes con cáncer, pero no han sido bien estudiadas en mujeres con endometriosis.

La Inmunidad Humoral en la Endometriosis: ¿Qué nos dice esto sobre la Antigenicidad de la Célula Endometrial?

Algunas de las primeras pruebas que demuestran la presencia de reacciones inmunitarias que pueden ser dirigidas contra epítomos "auto modificados" expresados por los tejidos del endometrio vinieron de los estudios de autoanticuerpos en pacientes con endometriosis. La presencia de estos anticuerpos fue una reminiscencia de la autoinmunidad en otras condiciones y dio lugar a muchos investigadores a concluir que la endometriosis debe estar relacionada con una pérdida de tolerancia a lo propio con el posterior desarrollo de la reactividad anti-auto. La demostración de la mayor respuesta auto-anticuerpos en la circulación de los pacientes con endometriosis es una de las conclusiones

fundamentales que promulgó esta opinión, aunque no fue posible demostrar que los anticuerpos producidos en los pacientes eran únicamente reactivos contra los antígenos del endometrio.

La producción de autoanticuerpos anormal y el aumento de concentraciones de autoanticuerpos en la circulación periférica, peritoneal y otros fluidos del cuerpo han sido observados repetidamente en la endometriosis por un número de investigadores. Esto incluye anti-endometrial, anti-endotelial, anti-ovárico, anti-tiroides y otros anticuerpos específicos de tejido y órganos así como los anticuerpos contra las sustancias integrantes de la estructura celular, como los fosfolípidos, el ADN, las histonas y los autoanticuerpos contra las lipoproteínas, oxidativamente modificadas, marcadores de el estrés oxidativo. Activación policlonal de células B y la elevación de los tres isotipos de inmunoglobulinas fueron reportados. En este sentido, la endometriosis comparte múltiples características con enfermedades autoinmunes, con la que las que frecuentemente es asociada. Un estudio reciente ha demostrado en las lesiones de endometriosis, las altas concentraciones de macrófagos activados que producen la proteína BLYS que estimula los linfocitos B, junto con una alta concentración de anticuerpos que producen células plasmáticas que responden a BLYS.⁴⁶ BLYS es un miembro de la super familia del TNF implicados en las enfermedades autoinmunes. Se une a los receptores BCMA que se expresa por las células plasmáticas y está fuertemente regulado hasta en las lesiones de endometriosis. BLYS parece estar también elevada en la circulación periférica en mujeres con endometriosis.

La presencia de anticuerpos anormales en la endometriosis parece ser muy variable, algunos investigadores no pudieron demostrar una diferencia en este sentido entre la endometriosis y los controles. Parte del problema puede estar relacionado con la tecnología utilizada, así como problemas de diagnóstico, que a veces hacen la diferenciación entre mujeres con y sin endometriosis difícil. Recientemente, Bohler, et al⁴⁹ utilizó una técnica diferente para la medición de autoanticuerpos. Se analizaron los objetivos de la proteína antigénica reconocida por el paciente derivado de IgG, una técnica utilizada en la identificación de marcadores autoantígeno para el cáncer de ovario. Ellos informan que, si bien se observó la variabilidad, todos los pacientes con endometriosis mostraron un nivel significativo de anticuerpos a diferencia de los sujetos de control. Además, los autores demostraron un aumento gradual pero significativo en el nivel de reactividad inmunológica contra la membrana de los ovarios, así como los antígenos derivados de células del endometrio de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

En conjunto, estos datos sugieren que la aparición de una

lesión de endometriosis primaria precede a la activación de la inmunidad humoral. La lesión es entonces invadida por los monocitos / macrófagos y células plasmáticas que producen anticuerpos.

La concentración de los autoanticuerpos y el número de autoantígenos involucrados parecen aumentar con la etapa de la enfermedad. En virtud de este concepto de activación de la inmunidad humoral y el desarrollo de autoanticuerpos podría ser secundaria a la implantación ectópica de células del endometrio fuera de lugar y pueden representar un mecanismo de defensa destinado a limitar el tamaño y el número de las lesiones. La variabilidad en el número y la concentración de los anticuerpos también será controlada por la respuesta inmune del individuo.

Conclusiones

La respuesta inmune puede ser mejor vista como un sistema de órgano que funciona como un mecanismo de control principal de numerosos eventos diversos, fisiológicos y patológicos a través de un complejo, pero bien coordinado grupo de células especializadas y sus productos. El sistema inmunológico reacciona de manera continua en respuesta a los cambios tanto en los entornos externo e interno, a fin de mantener la homeostasis y facilitar la supervivencia del individuo. Los conceptos tradicionales que representan la respuesta inmune como dedicada principalmente a la eliminación de los microorganismos invasores han sido sustituidos por el punto de vista más global de un multifacético, complejo y muy regulado sistema diseñado para la conservación del individuo en vez de la especie. Hay pruebas abrumadoras de que el sistema inmunológico saludable no sólo combate los patógenos extranjeros, sino que también sirve como mecanismo de defensa principal para detectar, neutralizar y eliminar los autoantígenos y células que han sido modificadas, mutadas, estresadas y / o fuera de lugar en formas que son potencialmente nocivas para el bienestar del huésped. Este "mantenimiento" de las funciones del sistema inmunitario previene el desarrollo de neoplasias, enfermedades como la endometriosis y el envejecimiento prematuro.

En nuestra opinión, es este "mantenimiento" de sistema inmunológico de las funciones que es más relevante para el desarrollo, mantenimiento y progresión de la endometriosis. El sello distintivo de esta condición es el crecimiento de las células del endometrio ectópico fuera de lugar. Estas células comparten muchas de las características del endometrio normal, pero también difieren en aspectos de importancia crítica. Nuestra opinión es que las diferencias de comportamiento más importantes entre las células del endometrio fuera de lugar que pueden establecer la endometriosis y las que no

pueden ser las capacidades dobles de eludir la destrucción inmunológica y evitar la apoptosis.

El amplio y creciente número de estudios que demuestran la alteración de las diferentes funciones del sistema inmunológico en mujeres con endometriosis, mientras que son potencialmente útiles para el entendimiento de los diferentes aspectos del comportamiento clínico de la endometriosis no han podido dilucidar si estas alteraciones son fundamentalmente una causa o una consecuencia de esta enfermedad. Los conceptos aquí presentados sugieren que ambos mecanismos pueden ser operativos. Específicamente, algunas alteraciones inmunológicas pueden ser muy influyentes en el desarrollo de la endometriosis (por ejemplo, el fracaso para reconocer y reaccionar a los cambios de auto antígenos que aparece en las células del endometrio fuera de lugar, sobreexpresión de receptores NK inhibitorio), mientras que otros pueden ser provocados tras la creación o la progresión de la enfermedad (por ejemplo, desarrollo de autoanticuerpos; hiperactivación de macrófagos o inflamación).

Proponemos que el desarrollo de la endometriosis es el resultado de la alteración del equilibrio entre la capacidad del sistema inmunológico para eliminar las células fuera de lugar y la alteración (s) en las células del endometrio facilitando su supervivencia. Tanto los sistemas inmunológico y alteraciones del endometrio en la endometriosis pueden ser el resultado de factores independientes, o, posiblemente, uno de los factores podrían contribuir a ambos.

Un posible escenario puede implicar el efecto de inmunotóxicos industriales. A nivel del endometrio uterino, son capaces de modificar la señal de transducción del TNF- α que resulta en apoptosis de las células y la disminución de la proliferación de aumento o inflamación. Al mismo tiempo, las mujeres con niveles elevados de estas sustancias han demostrado tener una disminución de la inmunidad celular. Bajo este escenario las células anormales del endometrio fuera de lugar podrían sobrevivir en lugares ectópicos y no serán eliminadas de estos lugares a causa de la inmunidad celular suprimida. Otro escenario puede implicar polimorfismo en el gen TNF- α resultando, por un lado, en la disminución de la apoptosis de las células endometriales y aumento de la supervivencia, y por otro lado, la supresión de la inmunidad celular. El proceso dinámico de la resolución de algunas lesiones y el desarrollo simultáneo de nuevos demostrado en los babuinos y en mujeres con endometriosis es coherente con este concepto. Además, sugiere que el equilibrio dinámico entre el crecimiento ectópico y su eliminación puede ser desplazado ligeramente en uno u otro sentido, lo que resulta en la progresión o resolución espontánea de la enfermedad.

También proponemos que el aumento de las reacciones inflamatorias locales y sistémicas asociadas a la endome-

triosis es más probable una consecuencia del crecimiento del endometrio y no es suficiente para causar la enfermedad. Del mismo modo, la producción de autoanticuerpos es más probable una respuesta secundaria a la evolución de los implantes de endometriosis y, tal vez el objetivo de limitar su crecimiento.

En conclusión, proponemos que hay factores genéticos, epigenéticos y funcionales, que están sujetos a las fuerzas en los entornos externo e interno de la hembra humana, que puede cambiar el equilibrio del sistema inmune y el endometrio que resulta bien en el establecimiento y la progresión o la inhibición y la resolución espontánea de la endometriosis.

Referencias

1. Arulkumaran S, Brosen I (Editors). Best practice in Research. London: Elsevier, Ltd; 2004. (vol 18, number 2).
2. Carr BR, Arici A (Editors). Research Seminars in Reproductive Medicine. New York: Thieme; 2003. (vol 21, number 2).
3. Wicherek, L. Alterations in RCAS1 serum concentration levels during the normal menstrual cycle and the lack of analogical changes in ovarian endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59:535-44.
4. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3921-27.
5. Selam B, Kayisli UA, Akbas GE, Basar M, Arici A. Regulation of FAS ligand expression by chemokine ligand 2 in human endometrial cells. *Biol of Reprod* 2006; 75: 203-09.
6. Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, Chaput N, and Zitvogel L. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nature Immunol* 2008; 9: 486-94.
7. Vinatier D, Dufour P and Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Human Repro* 1996; 2(5): 371-84.
8. Wu M, Yang J, Chao K. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1187-91.
9. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, Masumoto T, Yamashita C, Yamamoto Y, et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51:364-72.
10. Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:249-54.
11. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58:481-86.
12. Finas D, Huszar M, Agic A, Dogan S, Kiefel H, Riedle S, et al. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) as a pathogenetic factor in endometriosis. *Human Reprod* 2008; 23(5): 1053-62.
13. Maeda N, Izumiya C, Oguri H, Kusume T, Yamamoto Y, Fukaya T. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. *Fertil and Steril* 2002; 77(4):679-83.
14. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J of Obstetrics and Gynecology* 1981;141(4):377-83.

15. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33-36.
16. Podgaec S, Abrao MS, Dias Jr. JA, Rizzo LV, deOliveira RM, and Baracat EC. Endometriosis: An inflammatory disease with a TH2 immune response component. *Human Repro.* 2007; 22, 1373-79.
17. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 1705-11.
18. Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free radical research* 2002;36(12):1315-21.
19. Rong R, Ramachandran S, Santanam N, Murphy AA, and Parthasarathy S. *Fertil Steril* 2002; 78: 834-38.
20. Slater M, Quagliotto G, Cooper M, Murphy CR. Endometriotic cells exhibit metaplastic change and oxidative DNA damage as well as decreased function, compared to normal endometrium. *J Molec Histol* 2005; 4: 257-63.
21. Braun DP, Harris JE. The impact of prostaglandins on cancer patient immunity: in *Prostaglandin Inhibitors in Tumor Immunology and Immunotherapy*. CRC Press; Boca Raton, 1994; 109-29.
22. Wood DH, Yochmowitz MG, Salom YL, Eason RL, Boster RA. Proton irradiation and endometriosis. *Aviation, Space and Environmental Medicine* 1983; 54:718-24.
23. Campbell JS, Wong J, Tryphonas H, Arnold DL, Nera E, Cross B, et al. Is simian endometriosis an effect of immunotoxicity? Presented at the Annual Meeting, Ontario Association of Pathologists, London, Ontario, 1985.
24. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental Application of Toxicology* 1993; 21:433-41.
25. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Hill JA, Koninckx PR. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1995;64(1):172-78.
26. Holsapple MP, Snyder NK, Wood SC, Morris DL. A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology* 69:219-55.
27. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: Time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138:131-39.
28. Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sciences* 1999;52:45-49
29. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risks of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biophenyls: a case-controlled study of infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16:2050-55.
30. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110:629-34.
31. Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006; 63:1361-67.
32. Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido, AM, et al. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sciences* 2006; 79:491-98.
33. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: Abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 1998;10: 365-69.
34. Gebel HG, Braun DP, Frame D, Tambur A, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis in eutopic and ectopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1042-47.
35. Braun D, Ding J, Shaheen F, Willey J, Rana N, Dmowski WP. Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:263-68.
36. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, and Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human Reprod* 2001; 16: 1802-07.
37. Braun DP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB and Dmowski WP. Relationship of apoptosis and macrophage numbers in eutopic endometrium of women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 830-35.
38. Braun DP, Gebel HG, Rana N, Dmowski WP. Cytolysis of eutopic and ectopic endometrial cells by peripheral blood monocytes and peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil and Steril* 1998; 69: 1103-08.
39. Rana N, Braun DP, Rotman C, Gebel HM, Dmowski WP. Cytokine Synthesis by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:925-31.
40. Braun DP, House R, Gebel HG, Rana N, and Dmowski WP. Cytokine synthesis by peripheral blood monocytes of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1125-29.
41. Braun DP, Muriana M, Gebel HG, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. Monocyte-mediated enhanced of endometrial cell proliferation in women with endometriosis. *Ferti Steril* 1994; 61: 78-85.
42. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on TNF-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:727-32.
43. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli, UA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:855-59.
44. Lee GH, Choi YM, Kim SH, Hong MA, Oh ST, Lim YT, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23(4):977-81.
45. Teramoto M, Kitawaki J, Koshiba H, Kitaoka Y, Obayashi H, Hasegawa G, et al. Genetic contribution of tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene promoter (-1031, -863 and -857) and TNF receptor 2 gene polymorphisms in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 352-57.
46. Hever A, Roth RB, Hevezi P, Marin ME, Acosta JA, Acosta H, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *PNAS* 2007; 104(30):12451-56.
47. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil Steril* 2008; 90(1):234-37.
48. Rier SE, Coe CL, Lemieux AM, Martin DC, Morris R, Lucier GW, et al. Increased tumor necrosis factor-alpha production by peripheral blood leukocytes from TCDD-exposed rhesus monkeys. *Toxicol Sci* 2001; 60:327-37.
49. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reproductive Sciences* 2007; 14(6):595-04.

Capítulo 10

Una Revisión Crítica del Desarrollo de la Teoría de Sampson del Origen de la Endometriosis

Introducción

El origen de cualquier enfermedad es importante conocerlo con la mayor precisión posible, para que el tratamiento racional, efectivo pueda entonces ser desarrollado. El origen de la endometriosis se sigue debatiendo en un contexto de confusión. Esto sugiere que algunos conceptos fundamentales acerca de la enfermedad podrían estar equivocados. Por ejemplo, hace dos décadas se supo que la mayoría de las manifestaciones visuales de la endometriosis habían sido pasadas por alto, que debería haber llevado a re-evaluación o la eliminación de los conceptos existentes acerca de la endometriosis, incluyendo su origen. En cambio, esta nueva información fue parcheada en el pensamiento actual, que sólo amplifica la confusión sobre la enfermedad.

¿Podría Sampson haberse equivocado? Una evaluación crítica de la elaboración de su teoría del origen de la endometriosis puede iluminar los errores de pensamiento que persisten hasta el día de hoy, que nos permiten desechar lo que está mal, para que podamos ver lo que es correcto.

Algunos pasos deben ocurrir durante el desarrollo de una teoría del origen de una enfermedad, desde las primeras descripciones a un sólido profundo entendimiento de origen y terapia efectiva (**Tabla 10-1**).

La eficiencia con que estas medidas necesarias repetitivas de la observación y la introspección se adopten pueden variar con la era científica: observaciones iniciales en una

con las ventajas de la tecnología avanzada y la comunicación instantánea de los pensamientos. Sin embargo, las comunicaciones modernas electrónicas instantáneas de los pensamientos incorrectos pueden causar daños más rápidamente. Una repetida y vigorosa confirmación de las observaciones iniciales es importante, ya que los informes anecdóticos o pequeñas series pueden no ser representativos de todo el espectro de una enfermedad.

La tasa de desarrollo de información válida acerca de una enfermedad también es importante en la definición de una teoría de origen. Los huecos intelectuales que dejan el lento desarrollo del conocimiento se llenan de mitos, sin sentido, o “sabiduría de rebaño”, un consenso según el cual médico-científicos actúan sobre sus creencias mutuamente apoyadas en lugar de en la ciencia. Cerca de las verdades o errores de plano, si son repetidos por la “manada” con bastante frecuencia, parecerá hacerse pasar como un hecho científico, a pesar de que las pruebas nunca pueden ser totalmente establecidas. Los avances en identificar una teoría correcta de origen será retrasada, y el ignorante persistente resultante dará lugar a confusión, frustración, sobre todo entre los pacientes. Más importante aún, una teoría del origen incorrecta, necesariamente resulta en el tratamiento mal dirigido que puede perjudicar a los pacientes y en el desperdicio de los recursos.

La eliminación de la confusión científica sobre el origen de la endometriosis no requiere necesariamente de un laboratorio, pero puede ser combatida mediante el examen de cómo se siguieron de cerca los pasos de en la **Tabla 10-1**. Si los pasos no se siguen rigurosamente, los errores de pensamiento se producen, y la confusión va a continuar. La historia de la endometriosis está llena de ejemplos desafortunados de las desviaciones de las medidas necesarias de desarrollo de una teoría correcta de origen, lo que explica perfectamente la confusión que hoy prevalece. Una parte de esta historia será debatida por el examen de las obras originales del Dr. Sampson.

Tabla 10-1: Pasos para desarrollar una teoría del origen de la enfermedad

1. Observaciones iniciales precisas
2. Confirmación y expansión de las observaciones
3. Desarrollo de una teoría del origen
4. Comparar la teoría con hechos viejos y nuevos
5. Ajustar o descartar teorías para acomodar todos los hechos y observaciones
6. Aparición de la patogénesis correcta

época tecnológicamente no sofisticada pueden dar lugar a un desarrollo más lento y menos eficaz y difusión de los conocimientos de primeras descripciones en la era moderna

Desarrollo de la Teoría de Sampson del Origen de la Endometriosis

Como una nota histórica sobre la nomenclatura, el término “endometriosis” no existía cuando Sampson empezó a escribir sobre la enfermedad. Las manifestaciones severas de una enfermedad suelen ser las primeras en ser descritas, ya que son clínicamente más evidentes, y esto era cierto con la endometriosis. Informes por Lockyer en 1913,¹ Cullen en 1914² y luego Sampson se centraron en lo que hoy se describe como muy grave o de enfermedad invasiva, por lo general con los quistes de ovario chocolates y con frecuencia con la obliteración completa de cul de sac, con afectación rectal y vaginal. La histología de estas lesiones profundamente invasoras de los ligamentos útero sacros y otros sitios de la pelvis se caracterizan por pequeños depósitos de glándulas y estroma parecidos al endometrio eutócico, rodeado de metaplasia fibromuscular. Dado que esta parecía adenomiosis de útero, las lesiones invasoras pélvicas situadas fuera del útero se llaman “adenomiomas” y podría incluir los nódulos en el tabique rectovaginal, los ligamentos útero sacros, canal inguinal y pared intestinal. Sampson, a menudo se refiere a la enfermedad invasiva del piso pélvico como “implantación de adenomioma de tipo endometrial” o “implantación de adenomas”. También reconoció que las primeras, lesiones superficiales peritoneales también existían y fueron también llamadas “implantación de adenomas.” A menudo se refiere a los quistes de ovario chocolates como “quistes de tipo endometrial”.

Sampson, comenzó su carrera editorial en un laboratorio radiológico³ realizando inyecciones transcervicales de bismuto gelatinizado o de bario en la extirpación quirúrgica del útero que fue después examinado con rayos X. Señaló que si el endometrio estaba intacto, ningún medio inyectado fluiría de los muñones de las arterias uterinas o las venas. Si la menstruación se produce en el momento de la histerectomía, o si el endometrio se ha visto perturbado por legrado, el medio de estudio podría fluir de los troncos vasculares abiertos a cada lado del útero, ya que las venas receptoras debajo del endometrio estaban expuestas. También señaló que el material de estudio fluiría de las trompas de Falopio. Aunque no se dirigen a la pregunta de la endometriosis, este documento era claramente importante en concentrar su atención sobre las consecuencias del flujo retrógrado de las trompas de Falopio, ya que advirtió que las infecciones de la pelvis ascendente podrían producirse por inyecciones intrauterinas. Aunque no se menciona en el documento, más tarde señaló que este estudio le enseñó que el diámetro de las trompas de Falopio en la resección del útero puede ser variable, y que este puede facilitar el flujo retrógrado de trompas menstruado o material inyectado transcervical. Aunque

uno podría preguntarse si las pruebas recogidas en la pieza quirúrgica resecada se transferirían sin problemas a otras interpretaciones clínicas, Sampson no tenía tal dificultad. En 1925⁵ tomó prestados estos resultados para inferir que en las mujeres que menstrúan, el desprendimiento de endometrio en las venas uterinas puede causar la adenomiosis y la enfermedad más allá de la pelvis.

En un documento citado frecuentemente,⁶ Sampson en 1921 escribió, de 23 pacientes con quistes chocolates de ovario, sólo 9 de los cuales habían resultado ser histológicamente quistes de ovario de “tipo de endometrio”. Otros quistes tenían forros cúbicos planos, mientras que otros parecían ser cuerpo lúteo. Sus observaciones muy detalladas lo llevaron a creer que los quistes del endometrio formaban por invaginación de endometrio de la corteza ovárica un quiste ovárico roto, incluyendo quistes foliculares y Cuerpo Luteo. Dado que muchos de estos pacientes tenían lo que hoy se llama endometriosis pélvica profundamente invasiva, por la cuarta página del documento postuló que el líquido chocolate que se escapa de esta ruptura de quistes llevaría células endometriales, que implantadas en las superficies de la pelvis, eventualmente llegando a ser implantación de adenomas, en un proceso parecido a la propagación del cáncer de ovario. Tentativamente comenzó a pensar que algunas células del endometrio podían refluir de las trompas de Falopio a causa de la enfermedad peritoneal que de vez en cuando veía en las mujeres sin la participación de ovario. Sobre la base de tan sólo sus creencias, rechazó específicamente la metaplasia reactiva debido a la irritación de la sangre menstrual refluida como el origen de la enfermedad peritoneal. Sólo había operado en dos mujeres menores de 30 años de edad con esos quistes, mientras que la mayor era 47. Siete de 16 (44%) pacientes casadas habían estado embarazadas, en una época cuando la tasa “normal” de embarazo se creía que se acercaba al 100% y el conocimiento de otros factores que contribuyen a la infertilidad fue escaso. Se inicia así la idea de que el embarazo era de protección contra la endometriosis. Sucesivas generaciones de lectores han asumido que se trataba de un trabajo seminal sobre la endometriosis, pero la precisión de este trabajo inicial con respecto a los quistes de endometrioma ovárico fue manifiestamente baja si la mayoría de los pacientes no tienen quistes de tipo endometrial. Vemos en este documento, el origen de varias creencias duraderas en relación con la endometriosis. Para Sampson, parece ser una enfermedad de mujeres mayores con reducción de la fertilidad, que parece extenderse por toda la pelvis por dispersión mecánica de los fragmentos de endometrios desprendidos, similares a la presunción del modo de propagación del cáncer de ovario o infección transtubal. Parecía ser una enfermedad en que generalmente

se involucra el ovario, como tal vez el sitio más frecuente de aparición. Sin embargo, también podemos ver en este documento salidas de los pasos necesarios hacia la verdad: incluso en los modernos centros de referencia terciarios tratando con la endometriosis, la mayoría de las mujeres no tienen la enfermedad grave descrita en este artículo anterior, por lo que las observaciones de Sampson fueron obviamente sesgadas por la tendencia de selección. Por lo tanto, las conclusiones demográficas o de la teoría de origen no necesariamente se pueden aplicar a todas las mujeres con la enfermedad. Si bien este documento se ilustra con una multitud de excelentes ilustraciones y microfotografías, no se le ofreció microfotografía de fijación inicial de las células del endometrio o de fragmentos de tejido de superficie peritoneal o la proliferación secundaria y la invasión de los tejidos por esas células. Inmediatamente fuera de la entrada, se presentó una teoría parcialmente desarrollada como un hecho probado sin el apoyo de la evidencia científica. Esto es más claramente ilustrado por una de sus conclusiones: "El hecho de que el material que escapa de los hematomas de ovario puede dar lugar a adenomas de tipo endometrial... es una prueba más de que estos hematomas contienen tejido endometrial". Él no presentó pruebas que apoyen esta declaración y esta dinámica de mezcla "de hecho" apoyada sólo por los adverbios o formas verbales del subjuntivo se convertiría en una base de "prueba" de su teoría en las siguientes publicaciones, al tratar de ampliar y defenderla.

En 1922, en un ejemplo⁷ de lo que hoy sería considerada como publicación duplicada, se reeditó la información y muchas de las líneas de dibujos de su documento de 1921.⁶ Él siguió centrándose en la siembra del ovario por las células endometriales que refluyen de las trompas de Falopio adyacentes (que encontraba siempre patente), con lesiones superficiales o más profundas, o la formación de quistes de ovario chocolates. Él creía que la ruptura de estos quistes más tarde sembraría la enfermedad a través de la pelvis, reforzando un concepto de propagación de la enfermedad geográfica. Una figura ilustra un pólipo endometrial en un vaso linfático. No se muestra microfotografía de fijación inicial o de la proliferación secundaria y la invasión.

La primera frase de un artículo publicado en 1922⁸ afirma que el reflujo de la menstruación es la causa de la implantación de adenomas (endometriosis). Así, en poco más de 1 año, las observaciones en una docena de pacientes, muchos de ellos sin la endometriosis probada, se habían transformado en una teoría que ahora se pronuncia correcta. Muy ilustrado, como sus artículos anteriores, este estudio realizó gran parte de micro anatomía pélvica: las diferencias de longitud de las trompas de Falopio de pocos milímetros fue tomada como evidencia para explicar por qué los implantes superficiales

del ovario se encuentran en el lado lateral o mesial del ovario. Esto empezó a introducir el concepto de regulación del flujo de reflujo de menstruación por el medio ambiente pélvico. Continuó defendiendo el ovario como un sitio de ocurrencia común de la enfermedad ya que estaba junto a las fimbrias. Sampson no era particular, sobre de donde el tejido endometrial puede provenir, indicando que podría haber "escapado bien de los tubos o del hematoma perforado del ovario, o probablemente de ambos." Ya que sus primeros pensamientos lo habían convencido de que los ovarios fueron clave en el desarrollo de "la implantación de los adenomas"; se resistía a omitir los ovarios de la ecuación de origen. Él creía que los quistes de ovario de tipo endometrial y la implantación de los adenomas eran simplemente el tejido fuera de lugar que originalmente vino del endometrio eutócico. Una vez que este tejido cayó en el suelo adecuado, se podría adjuntar, multiplicar e invadir, y posteriormente responder menstruando, como endometrio eutócico. En el ovario, postuló que si el completo revestimiento del quiste se desprende y se derrama, el quiste se regresa completamente, aunque él pensó que era más común que se produzca derramamiento incompleto, con persistencia resultante de un quiste de este tipo. En el debate público, es evidente que su duro trabajo y entusiasmo había ganado adherentes devotos. Dr. JW Williams dijo que "no dudo en decirles que creo que todo lo que ha dicho el Dr. Sampson está totalmente justificado... no tengo ningún reparo en apoyar todo lo que ha dicho el Dr. Sampson..."

En el otoño de 1922,⁹ la experiencia de Sampson con quistes de ovario hemorrágico fue de hasta 49 pacientes. Había empezado a comprender que la implantación de los adenomas podría existir en las superficies de la pelvis sin enfermedad ovárica como intermediario. Para tener en cuenta la aparición de la enfermedad peritoneal superficial o profundamente invasora en algunas mujeres sin quistes ováricos de endometrio, postuló que el epitelio y trompas endometriales que refluyen de las fimbrias de la trompa de Falopio pueden adjuntarse e implantarse en las superficies peritoneales sin tener que conectarse al ovario en primer lugar, sobre todo en el cul de sac, donde él previó la gravedad dirigiendo el tejido de reflujo. Sin evidencia de apoyo, declaró de nuevo que los implantes peritoneales surgían de perforación y fugas de los hematomas de ovario. Sus pruebas consistieron en numerosos dibujos, microfotografías de la enfermedad superficial establecida sembrando endometrio eutócico, así como cortes tangenciales a través de adenomiosis uterina y la disposición de las imágenes resultantes para hacer parecer que la enfermedad comenzó en la serosa uterina y luego invadió la muscular. Una vez más no hubo microfotografías de fijación inicial de las células del endometrio o de fragmentos de tejido

ovárico o peritoneal a las superficies, ni había microfotografías de la proliferación secundaria y la invasión de estas células. Usando un argumento científico apoyado sólo por adverbios, señaló la implantación de adenomas en el colon sigmoide, recto, íleon terminal y apéndice y observó que estos sitios estaban en las proximidades del ovario ipsilateral de la cual la enfermedad intestinal, “por lo general (posiblemente siempre)” vino. Relaciones histo-clínicas observadas en la cirugía fueron entonces tomadas literalmente como relaciones causa y efecto. Rechazó la posibilidad de un origen de desarrollo, porque sólo una vez había visto hematomas de ovario de tipo endometrial en mujeres menores de 30 años y pensó que esta manifestación de la endometriosis debe estar presente en los primeros años de la adolescencia si se tratara de desarrollo. Este es otro ejemplo de conclusiones de un pequeño número de observaciones sesgada hacia los grupos de mayor edad y las mujeres con enfermedad grave. Sin saberlo, Sampson, un depósito no identificado de otras morfologías de enfermedad estaba presente, pero centrándose en la minoría de los pacientes con enfermedad grave y mediante la repetición de observaciones como un hecho causal, los errores en la comprensión eran simplemente reforzados. Una enfermedad grave no sólo aparece durante la noche, sino que debe tener morfologías sutiles anticipadas.

En 1924,¹⁰ Sampson discutió la implantación de adenomas benignos y metástasis peritoneales del cáncer de endometrio para ilustrar su creencia de que ambas condiciones pueden derivarse de reflujo de tejido endometrial de las trompas de Falopio. Los tumores de ovario descritos son quistes benignos del endometrio y se incluyen en el documento algo tangencialmente ya que anteriormente se había centrado en los ovarios como el sitio inicial de implantación de adenomas. Poco después,¹¹ unió el concepto del reflujo de menstruación y el carcinoma de ovario endometriode, que sin duda le gustó mucho ya que refuerza su creencia de que el modo de propagación del cáncer era idéntico al modo de propagación de la endometriosis. La creencia de Sampson de que el reflujo de las células de cáncer de endometrio podría imitar implantación de adenomas derivados del reflujo de la menstruación le llevó a recomendar la ligadura de las trompas de Falopio antes de la histerectomía del carcinoma de endometrio. Se pregunta también si el examen bimanual vigoroso podría forzar a las células malignas fuera del útero y postuló que la retroversión uterina, pólipos, o tumores fibroides pueden aumentar el reflujo de la menstruación. Sampson dijo que la mayoría de pruebas que él y otros habían proporcionado para la el reflujo de menstruación como la causa de la implantación de los adenomas han sido sólo circunstanciales. Indicó que una prueba sólida de que el endometrio puede implantarse y crecer ectópicamente fue el de la endometriosis

de una cicatriz quirúrgica. Él no tuvo en cuenta la profunda diferencia entre el peritoneo intacto y una incisión abierta, en su lugar prestando atención a la endometriosis de la cicatriz como una prueba más de reflujo de la menstruación como la causa de la endometriosis pélvica. Asimismo, no considera que la teoría de la serosa Iwanoff de potencialidad peritoneal puede ser demasiado restrictiva, pero podría extenderse a potencialidad de más largo alcance de las áreas del cuerpo, incluyendo la parte inferior de la pared abdominal anterior en la ruta de las incisiones quirúrgicas. En esas áreas, el tejido de sustrato puede existir lo que podría ser susceptible a la metaplasia en la endometriosis, con la complicidad de los factores de crecimiento de la cicatrización de la herida. En este momento Sampson tenía más experiencia con la morfología variada que podría ser desplegada por la implantación de los adenomas utilizando términos como “rojo / frambuesa púrpura” y “Blueberry”, que haría las delicias de una generación posterior de morfológicos.

En 1925,¹² Sampson introdujo por primera vez el término “endometriosis”, aunque no estaba muy a gusto con el descarte el término “ implantación de adenomioma “, que en ocasiones utilizan también. También son notables las descripciones de las lesiones de varios colores, incluyendo el blanco. Microfotografías de la endometriosis superficial del útero y la corteza ovárica son suministradas, pero ninguna de fijación inicial de las células del endometrio o de fragmentos de tejido para las superficies de la pelvis, o de la proliferación secundaria y la invasión.

Sampson¹³ dijo que durante la menstruación, el embarazo y la menopausia, la endometriosis es idéntica en estructura y función al endometrio eutócico, una idea que finalmente fue descartada en el siglo 21, cuando las decenas de diferencias observadas entre la endometriosis¹⁴ y el endometrio nativo se multiplicaron en cientos.¹⁵ Afirmó, sin evidencia bioquímica que el reflujo menstrual de la sangre era mucho más irritante para la pelvis que la sangre normal, y esto fue lo que llevó a la formación de adherencias significativas en algunos pacientes. La posibilidad nunca pasó por su mente de que las glándulas endometriales son biológicamente activas y pueden segregar una sustancia paracrina que es la verdadera causa de la inflamación, hemorragia y adherencias. Él continuó ofreciendo como prueba de su teoría de que si la cirugía se realizare durante la menstruación, la sangre de vez en cuando se vería venir desde los extremos de los tubos de fimbrias, aunque Novak comentó que en todas las cirugías que había hecho durante la menstruación, nunca había visto la sangre que sale de las fimbrias. Más “evidencias” de cabezas de serie mensualmente repetidas fue la observación de que en un paciente individual, diferentes morfologías podían ser vistas. Para él, esto indica etapas diferentes de desarrollo

resultantes de diferentes episodios de la implantación. Él no considera que las diferentes áreas de la endometriosis en la misma pelvis podrían tener potenciales innatos diferentes tanto para la actividad biológica y la virulencia que pudieren resultar en diferentes morfologías. La cicatriz de endometriosis siguiente a cirugías donde en el útero no se abrió fue explicada por células ocultas del reflujo de endometrio, que estaban presentes en la cavidad peritoneal y que se implantan en la incisión quirúrgica fresca, de nuevo sin considerar la posibilidad de que los tejidos cerca de la pelvis podrían tener algún potencial para la metaplasia de Müller promovida por los factores de crecimiento de la curación. Sobre la base de su trabajo radiológico publicado en 1918,³ postuló que la adenomiosis del útero fue causada por embolia venosa de endometrio.

Sampson creyó firmemente que la endometriosis presenta las mismas variaciones estructurales que el endometrio eutócico y con frecuencia se rige por los mismos hechos hormonales, independientemente de su ubicación.¹⁶ Continuó reuniendo pruebas circunstanciales para definir el menstuo como un super tejido que nunca muere: autotrasplante experimental de endometrio de los animales que no estén menstruando refleja el hallazgo de endometriosis de cicatriz de sección post-cesárea; endometrio de vez en cuando había sido observado en la cavidad de la trompa de Falopio durante la menstruación y puede escapar del extremo fimbriado, la sangre menstrual posiblemente podría causar metaplasia peritoneal reactiva en la endometriosis; el endometrio de un mono disperso en la cavidad peritoneal puede resultar en implantación; el endometrio se puede encontrar en los canales linfáticos y venosos.

En una incipiente mezcla de dos teorías de origen, (reflujo de menstruación y metaplasia celómico), declaró que la sangre menstrual podría, “de alguna manera mágica y misteriosa” convertir el peritoneo a endometriosis. Él postula un elemento sólido en el reflujo de la sangre menstrual actuando como un irritante específico, o “se encuentran dispersos en las zonas del peritoneo pélvico de tejido de Müller potencial que en virtud de la acción específica de la sangre menstrual se desarrolla en el tejido endometrial”.

Él postuló la gravedad como la razón de las áreas más comunes de participación en virtud del reflujo de la menstruación, haciendo caso omiso de las vías de la organogénesis fetal a través de la cavidad del celoma posterior que podría establecer las vías de tejido de Muller potencial que antes había rechazado como una posible causa de la endometriosis.

Sin prueba alguna, afirmó que “la sangre menstrual, sin duda, irrita el peritoneo causando exudación inflamatoria, tejido de granulación, adherencias e inclusiones peritoneales, las mismas condiciones que favorecen la retención y el

crecimiento de epitelio o de cualquier otro tejido presente en esta sangre, así como reacciones similares peritoneales hacen posible la conservación y desarrollo de los fragmentos de cáncer que escapan hacia la cavidad peritoneal. Mientras que la sangre menstrual puede ser muy perjudicial para el mesotelio, los fragmentos de tejido uterino en el que podría permanecer viva durante más tiempo, estando más acostumbrados a su presencia”. Esta idea fantástica del reflujo de menstruación incitando a tal reacción peritoneal florida es desmentida, por supuesto, por las morfologías bastante suaves y fluido peritoneal claro que comúnmente se puede ver con enfermedad en estadio temprano. Una vez más, su enfoque en la enfermedad grave le llevó a “tomar prestado” recomendaciones en esa morfología poco común como una explicación para el origen de la enfermedad.

Tras la experiencia con solo 101 pacientes con endometriosis ovárica,¹⁷ en 1929 siguió dependiendo en gran medida sobre la calificación de formas verbales para apoyar su argumento en lugar de la ciencia dura, incluyendo “podría”, sugirió, podría tener, probablemente, puede, al menos sugerir, es natural suponer, ... “, así como declaraciones definitivas adverbiales no apoyadas como “sin duda, ... “ Él también fue rápido para llegar a conclusiones científicas, sin pruebas, como la peritonitis debida a reflujo de sangre menstrual permitiendo una mayor inserción de endometrio a las superficies peritoneales.

En 1932,¹⁸ Sampson estudió la propagación peritoneal de cáncer de ovario, implicando que la evidencia de posible metástasis podría ser prestada para explicar la endometriosis peritoneal. (Figura 10-1).



FIGURA 10-1: Implante peritoneal de carcinoma metastático ovárico.¹⁸ Dichas lesiones fueron usadas como pruebas auxiliares de la teoría de Sampson. *Reproducida con permiso de la American Society for Investigation Pathology.*

En 1932¹⁹ Sampson debió de sentir la presión de las objeciones a su teoría del reflujo de la menstruación. Él aceptó de mala gana que la metaplasia peritoneal podría causar algunos casos de endometriosis peritoneal, especialmente cuando no había endometriosis ovárica culpable de propagación al peritoneo. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes con endometriosis tenían trompas permeables, él no estaba dispuesto a dejar ir una posible contribución del

reflujo de la menstruación como un irritante específico para el peritoneo, que podría resultar en la metaplasia reactiva del peritoneo en la endometriosis. Esforzándose cada vez más poderosamente para proteger su teoría, declaró (sin pruebas directas) que detritus celulares irritativos (menstruo) o tal vez los núcleos de extrusión de las células del endometrio secretor escapando de las terminaciones fimbriadas de las trompas de Falopio, incitaron metaplasia reactiva irritativa del peritoneo en la endometriosis al igual que detritus celulares escapando de las trompas durante el embarazo, incitaron la reacción decidua en lugares similares en el peritoneo pélvico. La progesterona como causa de la reacción decidua al parecer era desconocida para él. Él pensó que algún tipo de restos celulares o nucleares eran importantes porque nunca había visto la endometriosis en mujeres que tenían un embarazo tubárico roto anterior, su pensamiento es que el embarazo tubárico mancharía el peritoneo con sangre pura en lugar de los restos celulares. La validez de este pensamiento es dudosa dado que con un embarazo tubárico roto, el tejido fetal y de la placenta, posiblemente podría proporcionar detritus celulares en el peritoneo. Dando su poder de libre asociación sin restricciones, pero algo confuso, y sin pruebas directas, él plantea que si el tejido epitelial de Müller pudiere estimular el tejido mesenquimal en estroma de Müller, entonces ¿por qué no estimula el tejido de Müller tejido epitelial en estroma del epitelio? Él llegó a demostrar en las elegantes fotomicrografías que la endometriosis tubárica puede aparecer de nuevo, por debajo del epitelio normal de las trompas (independiente del reflujo de la menstruación), y puesto que la inflamación anterior y la reparación del tubo se había traducido en la metaplasia en la endometriosis, similar al proceso por el cual endosalpingiosis puede afectar a los muñones de trompas. Sugirió entonces que estos depósitos de nueva endometriosis se someterían a desprendimiento debido a la menstruación (no se mostraron nunca pruebas fotomicrográficas), y se implantarían en la pelvis causando la endometriosis peritoneal o de ovario. Sampson hace repetidamente preguntas científicas y suministra sus propias respuestas basadas en la lógica retórica. Es evidente que depende de la repetición mecánica de lo que ha señalado en publicaciones anteriores, reforzada por abundantes microfotografías que ilustran su pensamiento sólo hasta cierto punto, pero nunca entregó pruebas sólidas de microfotografía de endometriosis menstrual, adherencias de tejido endometrial a la superficie peritoneal, o proliferación secundaria e invasión.

En un resumen de su carrera,²¹ él se centró en la enfermedad peritoneal, afirmando que la endometriosis se debe al reflujo de la menstruación y que los implantes peritoneales menstruarían y así crearían nuevos implantes, causando

que la enfermedad se propague, similar al cáncer de ovario. Admitió que no había ninguna prueba positiva de que el tejido endometrial de los quistes de ovario se derrame y se implante en el peritoneo para convertirse en la endometriosis, pero sugirió que la evidencia era muy fuerte. En una defensa sobrenatural de su teoría, dijo: "Si los pedacitos de la mucosa de Müller transportados por la sangre menstrual escapando a la cavidad peritoneal están siempre muertos, la teoría de la implantación... también está muerta y debe ser enterrada y olvidada. Si alguno de estos pedacitos está ocasionalmente con vida, la teoría de la implantación también está viva."

Las grandes fortalezas de Sampson como investigador incluyen la curiosidad sin límites y su entusiasmo por el estudio de la endometriosis, así como una imaginación activa, que continuamente intentó moldear las observaciones clínicas a su teoría mantenida fervientemente en vez de lo contrario de todo. - Sus documentos eran largos, con promedio de más de 35 páginas siendo los más largos de 88 páginas. Sus obras fueron copiosamente y elegantemente ilustradas con fotografías quirúrgicas, dibujos y microfotografías, todo lo cual sería muy impresionante para cualquier lector y que dan un aire de autoridad suprema a su obra que sería difícil de cuestionar.

Gran parte del trabajo de Sampson sería considerado inadecuado para la publicación de hoy.

En retrospectiva, la debilidad de sus argumentos superaban los puntos fuertes. Sus documentos incluyen la repetición adormecida de los mismos pensamientos, con el apoyo de especulaciones muy detalladas y por el uso frecuente de palabras calificadas como "puede", "probablemente", "posiblemente", "podría", etc. Sus creencias eran poco alteradas por el paso de tiempo o de los nuevos descubrimientos, como el descubrimiento de más morfologías de enfermedad sutil que podría arrojar una nueva perspectiva sobre el origen de la enfermedad. Él trató de caracterizar objeciones o excepciones a su teoría como los valores extremos poco frecuentes que en realidad no tuvo ningún efecto sobre la veracidad de sus creencias, en lugar de tratar de modificar su teoría para explicar todos los casos de observaciones. Al parecer, hay algunos de sus compañeros que estaban dispuestos a desafiar sus convicciones muy arraigadas, y esto permitió a sus pensamientos reinar sin control sobre varias generaciones de ginecólogos. Su experiencia clínica con la endometriosis parece haber estado limitada sólo a tal vez unos pocos cientos de pacientes, sesgada hacia la minoría de los pacientes con enfermedad avanzada. Esta falta de experiencia resultaría necesariamente en tener una visión incompleta de la enfermedad, lo que haría más probable conclusiones incorrectas en esa época. ¿Cómo era posible que pudiera el llegar a la teoría correcta de origen con todas estas limitaciones?

Su firme convicción de que estaba en lo cierto, junto con las ilustraciones y la repetición académica, sirvió como sustitutos de lo que faltaba: nunca publicó una microfotografía de la endometriosis menstruando, y publicó sólo una microfotografía de la adhesión inicial y ninguna de la proliferación secundaria y la invasión de células de endometrio o fragmentos de tejido. Como el no hizo serie de secciones de raros ejemplos de la adhesión inicial a la supuesta superficie peritoneal de lo que él supuso que era reflujo de endometrio, no sabemos si podría haber habido evidencia de que dicho tejido puede tener su origen en el peritoneo sin necesidad de reflujo de la menstruación. El nunca discutió el origen de la metaplasia fibromuscular que rodea la enfermedad profundamente invasora. Tal vez consideró que la conciliación de este hallazgo con el reflujo de menstruación requeriría bien postulando: que el miometrio también elimina y derrama el reflujo de menstruación o que la teoría del reflujo de menstruación no fue el origen de implantación de adenomiomas en cuyo caso el nunca habría propuesto la teoría en el primer lugar.

El reflujo de la menstruación como el origen de la endometriosis requiere que la endometriosis sea una enfermedad de autotransplante quirúrgicamente incurable, difundida progresivamente. Sin embargo, todas estas características han sido desmentidas. La alta prevalencia de la endometriosis y la frecuencia de diagnóstico quirúrgico deberían haber dado lugar a la confirmación de las fuertes acusaciones fotomicrográficas de las alegaciones de Sampson de fijación inicial del tejido de reflujo, así como de la proliferación y la invasión, pero los investigadores en busca de esto nunca lo han encontrado. La adhesión inicial y la proliferación secundaria y la invasión siguen siendo milagros inexplicables.

A pesar de estos errores fatales, algunos autores aún hacen esfuerzos para apoyar esta teoría, siendo la última de ellas la modificación de la circulación peritoneal de la teoría de Sampson.²³ Este modelo inventivo intenta explicar la frecuencia ligeramente mayor de afectación del ligamento de ovario y útero sacros en el lado izquierdo de la pelvis en comparación con sus pares de gemelos de la derecha. Los partidarios de esta modificación, proponen que hay una circulación natural en dirección de las agujas del reloj (como uno ve al paciente) del líquido peritoneal, pero que la parte pélvica del colon sigmoide desvía la circulación hacia la línea media y fuera de la región pélvica izquierda. Esta área "protegida" en el lado izquierdo de la pelvis en teoría permite reflujo de tejido endometrial del tubo de la izquierda para estar junto al peritoneo más tiempo, facilitando así la adhesión en comparación con el lado derecho de la pelvis, donde las barridas peritoneales refluyen las células fuera de la pelvis. A falta de pruebas de apoyo propias, los autores se basaron enteramente en el trabajo publicado por Myers en 1970,²⁴ en

Figura 10-2: La figura original publicada por Meyer. Note que hay fuertes flechas subiendo y bajando por el arroyo del colon derecho, con el flujo hacia la bolsa de Morrison, y una flecha hacia el débil margen hepático derecho, con otra flecha fuerte de la bolsa de Morrison en el espacio subfrénico. *Reproducido con permiso de la Sociedad Radiológica de América del Norte.*

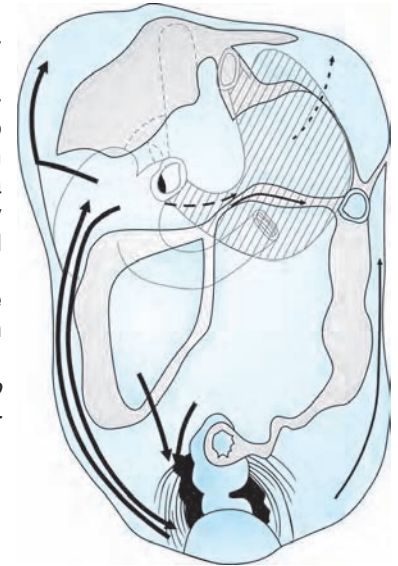
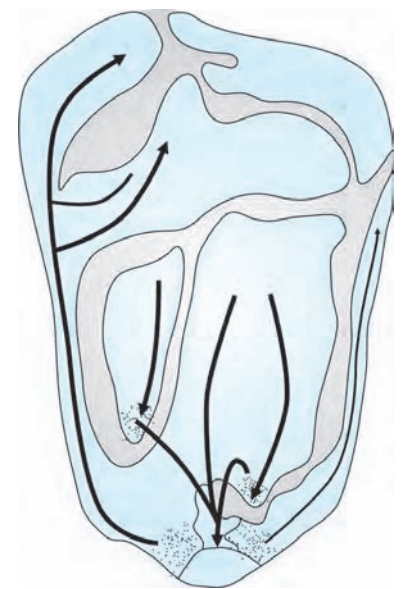
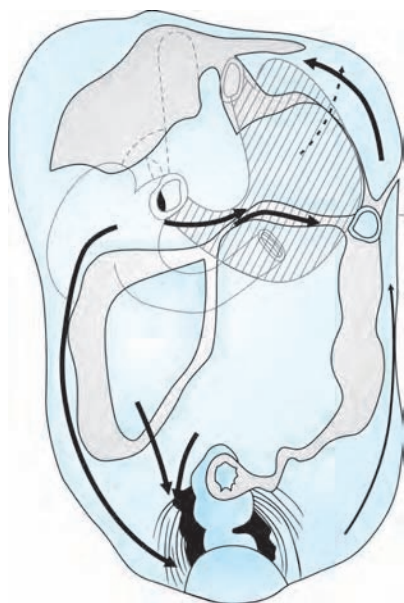


Figura 10-3: Alteración de la figura de Meyers' por Bricou et al. Note que la fuerte flecha de Meyers que va caudal abajo del colon derecho se ha eliminado y su débil eje de la flecha que va más allá del margen hepático derecho ha sido sustituido por una flecha fuerte que es continua con la pelvis. La flecha fuerte de Meyers de la bolsa de Morrison al espacio subfrénico derecho se ha eliminado. Bricou et al no discute los efectos sobre la distribución de la endometriosis de la flecha débil que asciende del canal de colon izquierdo - debe haber deposición frecuente de la enfermedad cerca del bazo (aunque la enfermedad en esta zona es extremadamente rara o no declarada). *Reproducida de referencia 23 con autorización de Elsevier.*



el cual fue inyectando colorante radiológico en la cavidad peritoneal de hombres y mujeres adultos que sufren de cáncer peritoneal, derrames, abscesos y adherencias. La posición de los pacientes fue alterada en una tabla de posiciones y radiografías tomadas durante los cambios de posición. Un diagrama esquemático se publicó (**Figura 10-2**), indicando que el colorante podía viajar prácticamente a cualquier lugar en la cavidad abdominal dependiendo de la inclinación de la tabla. Más allá de la obvia objeción de que ese trabajo no es fisiológico y sin relación con la cuestión del reflujo de menstruación hay una más grave preocupación. Para

Figura 10-4: Alteración hipotética de la figura Meyers. Todas las flechas que representan un camino hacia la izquierda se han eliminado, y una flecha fuerte añadida alrededor del bazo, dando la impresión de una circulación peritoneal en sentido antihorario, por lo que “prueba” que la circulación según las agujas del reloj no existe.



apoyar su argumentación, el autor tomó la cifra publicada por Meyers y la alteró para que se ajuste a sus argumentos suprimiendo o adicionando flechas para la fabricación de “pruebas” de apoyo para la circulación que se proponen. (Figura 10-3). Por otra modificación, la figura original de Meyers también podría ser mostrado para “probar” que sólo existe una circulación en dirección de las agujas del reloj (Figura 10-4).

Conclusión

La teoría de Sampson y la ineficacia del tratamiento médico o quirúrgico de la endometriosis superficial tienen una simbiosis impía. La teoría de Sampson predice fracaso de todas las modalidades de tratamiento, mientras que los tratamientos ineficaces disponen ese fracaso. Los médicos no tienen la culpa del tratamiento ineficaz por fallas terapéuticas, porque “es la naturaleza de la enfermedad. Esta siempre regresa”. La teoría de Sampson ha guiado el pensamiento sobre la endometriosis durante demasiado tiempo y las mujeres están siendo agredidas físicamente por su aceptación continua, ya que las cirugías repetidas y rondas de tratamiento médico son las características desafortunadas de la terapia moderna. Los partidarios de esta teoría no han podido hacer frente a sus fallas fatales y ahora están creando “pruebas” de la nada. Si la teoría de Sampson es finalmente descartada, vamos a tener la libertad de imaginar otra, posiblemente más correcta teoría de origen, que será útil tanto para la ciencia y para los pacientes.

Referencias

1. Lockyer C, Proc Roy: Soc Med 1913: 6.
2. Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. JAMA 1914; 14:835.
3. Sampson JA. The escape of foreign material from the uterine cavity into the uterine veins. Am J Obstet, August, 1918;78:161-75.
4. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet, March, 1924;38:286-311.
5. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649-64.
6. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch Surg Sept 1921;3:245-323.
7. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. Boston Med Surg J April, 1922;180:445-56.
8. Sampson JA. The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (Mullerian) type. Am J Obstet Gynecol November, 1922; 4:451-512. (Discussion pp. 561-63).
9. Sampson JA. Intestinal adenomas of endometrial type. Arch Surg Sept 1922; 5:217-80.
10. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet March, 1924;38:286-311.
11. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg January, 1925; 10:1-72.
12. Sampson JA. Inguinal endometriosis (often reported as endometrial tissue in the groin, adeomyoma in the groin, and adenomyoma of the round ligament) Am J Obstet Gynecol 1925;10:462-503.
13. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649-64.
14. Redwine DB. Was Sampson wrong? Fertil Steril, 2002;78:686-93.
15. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, Hansen KA. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. Fertil Steril 2007;88(6):1505-33.
16. Sampson JA. Endometriosis of the sac of a right inguinal hernia, associated with a pelvic peritoneal endometriosis and an endometrial cyst of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1926:459-83.
17. Sampson JA. Infected endometrial cysts of the ovaries. Am J Obstet Gynecol 1929;18:1-16.
18. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Am J Path 1931; 7(5):423-44.
19. Sampson JA. Pelvic endometriosis and tubal fimbriae Am J Obstet Gynecol 1932;24:497-542.
20. Sampson JA. Endometriosis following salpingectomy. Am J Obstet Gynecol 1928;16:461-99.
21. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1940;40:549-557.
22. Redwine DB. Was Sampson wrong? In: Redwine DB (Ed): Surgical Management of Endometriosis. New York, Martin Dunitz, Taylor and Francis Group, 2004.
23. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138:127-34.
24. Meyers MA. The spread and localization of acute intraperitoneal effusions. Radiology 1970 95:547-54.

Capítulo 11 *Cambios Endometriales en Mujeres con Endometriosis*

Introducción

La implantación es un paso complejo y crucial en el establecimiento del embarazo. Al igual que con las vías moleculares de señalización, los cambios ultra estructurales que rigen la receptividad endometrial sólo se conocen parcialmente. El desarrollo asincrónico del endometrio en algunas mujeres subfértiles puede explicar el fracaso de la implantación del embrión durante la ventana de implantación muy controlada. Un ambiente anormal de hormonas, como la resultante de una hiperestimulación ovárica controlada o de una enfermedad subyacente, como la endometriosis, puede alterar los mecanismos implicados en la implantación y el embarazo precoz.

La endometriosis, una de las causas más frecuentes de infertilidad y dolor pélvico crónico, afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en el grupo en edad de procrear,¹ con este número aumentando al 30% en pacientes con infertilidad y hasta un 45% en pacientes con dolor pélvico crónico.² Se define como el crecimiento de endometrio extrauterino de las células glandulares epiteliales y estromales, con el desarrollo de lesiones en la pelvis y el peritoneo y superficie visceral. Los mecanismos por los cuales la endometriosis afecta la fertilidad son variados, desde la distorsión de la anatomía de la pelvis a los efectos negativos sobre implantación. Factores mediadores postulados incluyen la acción paracrina local de citoquinas, alteración en las respuestas inflamatorias y / o influencias autoinmunes. Debido a la mayor prevalencia de la endometriosis en mujeres subfértiles, muchos estudios se han centrado en el desarrollo, el crecimiento y la estructura de estas lesiones. Sin embargo, hasta la fecha, poco se sabe acerca de los cambios estructurales que podrían estar presentes en el endometrio eutócico de las mujeres con esta enfermedad. Aquí, describimos la literatura actual en relación con tales anomalías, y también describimos

los resultados de nuestras investigaciones recientemente publicadas sobre la ultra estructura de endometrio y de glicosilación en mujeres con endometriosis.^{3,4}

Histología Endometrial, Ultraestructura y la Glicosilación en la Endometriosis

Entre las revisiones actuales sobre los cambios del endometrio en mujeres con endometriosis solamente dos estudios que informaron cambios estructurales en el endometrio se han citado.^{5,6} Uno de ellos mencionó la presencia de un endometrio más delgado en mujeres con endometriosis,⁷ mientras que el otro tejido examinado del endometrio endometriótico por la transmisión y microscopía electrónica de escaneo y también mediante el uso de técnicas morfométricas en las secciones histológicas.⁸ En la última serie, sólo las mujeres preovulatorias fueron seleccionadas, y la histología del endometrio parecía ser normal. Sin embargo, la morfometría mostró que el número de mitosis tanto en las glándulas y estroma, y la presencia de vacuolización subnuclear fueron menos en los casos afectados, mientras que el examen ultraestructural mostró heterogeneidad de la superficie del epitelio y una distribución irregular de los orificios de las glándulas; la ciliogenesis también fue encontrada estar incompleta. La transmisión electrónica de microscopía reveló la altura de las células de la glándula reducida, aunque no de manera significativa, y los cilios y microvellosidades estar poco desarrollados. Otros estudios realizados por los mismos autores, reportando los efectos de distintos tratamientos sobre la endometriosis, describen el endometrio eutócico como algo tan normal en su ultraestructura o mencionan sólo la presencia de características normales, tales como cromatina nuclear finamente granular, aparato de Golgi bien desarrollado, pequeñas mitocondrias y un retículo endoplasmático fino áspero en el examen ultraestructu-

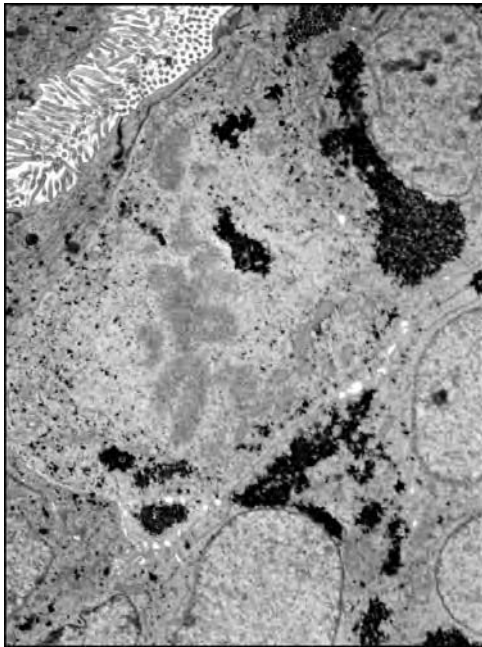


FIGURA 11-1A: Endometrio Endometriósico en el día 24 que muestra una figura mitótica con agregados intracelulares oscuros manchados de glucógeno. Las células adyacentes muestran también grandes agregados de glucógeno, así como focos dispersos. Pantalla original mag: x 2,600.

ral de endometrio eutócico de las mujeres afectadas.⁹⁻¹² Sin embargo, la información proporcionada era escasa y las ilustraciones insuficientes para una evaluación significativa.

En nuestra reciente investigación de endometrio eutócico de 24 mujeres con endometriosis comparada con 14 controles sanos, encontramos los cambios más significativos que se producen a mediados y finales de la fase secretora del ciclo, tanto con respecto a la ultraestructura y también a la expresión de glicanos ligados por la lectina *Dolichos biflorus* aglutinina (DBA).^{3,4} No hay anomalías ultraestructurales encontradas en comparación con el tejido de las mujeres normales, pero en la segunda parte del ciclo menstrual las características normalmente limitadas a ciertas etapas del ciclo aparecieron durante un período mucho más amplio de tiempo. Las figuras mitóticas, que generalmente son poco comunes después de 14-16 días del ciclo, fueron encontradas en tres casos de los días 17, 22 y 24, y en dos de esos días (los días 17 y 24) las células en división contenían los agregados de glucógeno (**Figura 11-1A**), una característica nunca vista en el tejido de control (**Figura 11-1B**). En circunstancias normales, el proceso de división celular está separado cronológicamente de glucogénesis y los dos no se observan juntos. Los depósitos de glucógeno, por lo general disminuyendo a partir del día 17, se consideraron más importantes más adelante en

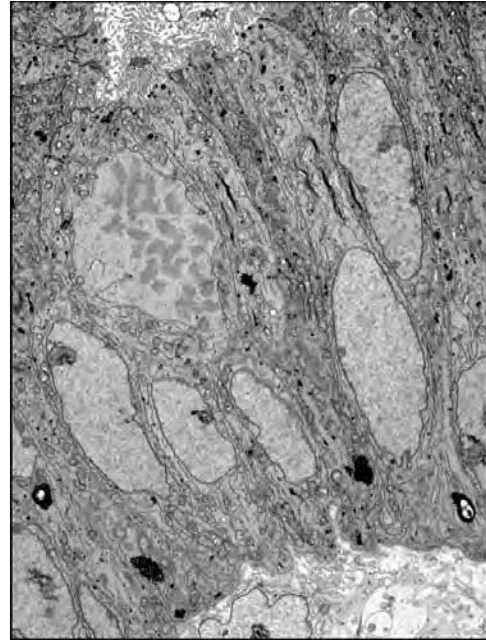


FIGURA 11-1B: Endometrio proliferativo normal el día 9 que muestra una figura mitótica y células y ocasionalmente con pequeños focos de glucógeno, principalmente basalmente situados. Pantalla original mag: x 2.600.

el ciclo (**Figura 11-2A**), ya que eran mitocondrias gigantes y sistemas de canales nucleolar (**Figura 11-2B**). En los tejidos de control hay generalmente cambios en la apariencia de los núcleos a medida que la fase secretora se desarrolla, con la agregación de la cromatina produciendo núcleos muy heterocromáticos en la fase secretora tardía (**Figura 11-3A**). Esta característica está ausente en algunos casos, permaneciendo el núcleo relativamente eucromático durante todo el ciclo (**Figura 11-3B**). En contraste, algunas muestras demostraron la maduración acelerada, con características que normalmente se encuentran hacia el final de la fase secretora (células más cortas, los núcleos de heterocromatina, aumento de la complejidad de interdigitación de membrana lateral) que aparecen mucho antes, por ejemplo, el día 15 (**Figura 11-4A**), mientras que los controles en esa época tienen depósitos pesados de glucógeno, mitocondrias gigantes y sistemas de canales nucleolares (**Figura 11 - 4B**). Gran heterogeneidad en la apariencia de las glándulas de la misma muestra fue encontrada a menudo, pero esto también puede verse en el tejido normal de la fase secretora. Estas variaciones en la ultraestructura se observaron entre las muestras obtenidas en el mismo día del ciclo, con algunas mostrando características más avanzadas para su fecha, y otros mostrando un retraso en la maduración. Esta heterogeneidad es una característica llamativa del estudio general. Un

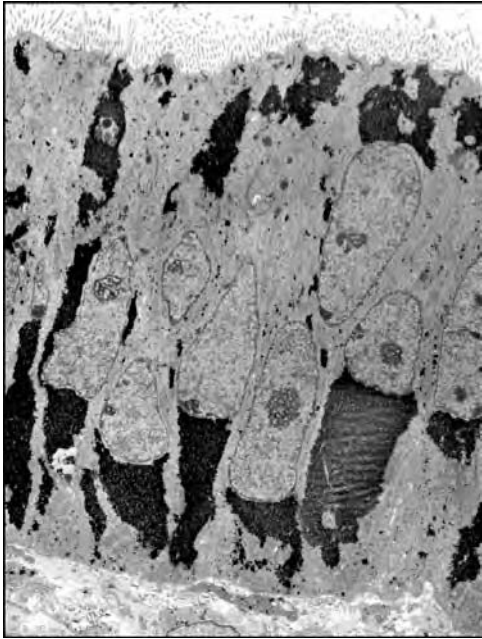


FIGURA 11-2A: Endometrio endometriósico secretor retrasado desde el día 24 mostrando las características de una etapa anterior con depósitos pesados de glucógeno subnuclear y apical. Pantalla original mag x 2.600.

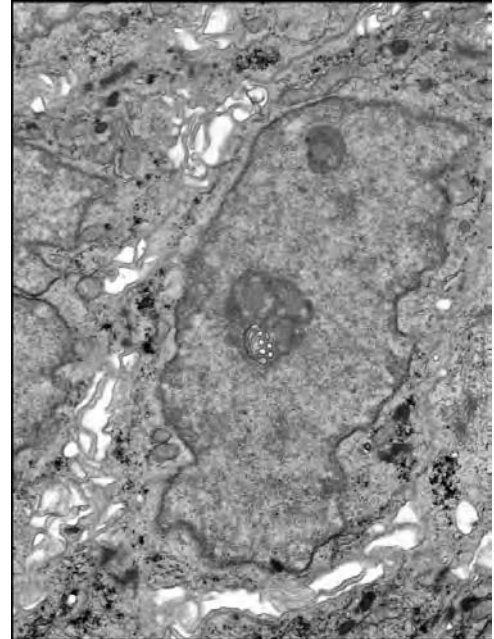


FIGURA 11-2B: Endometrio endometriósico secretor retrasado desde el día 25 con un sistema de canales nucleolar, que normalmente se encuentra entre los días 17-20. Otras características son más acordes con las fechas, como interdigitación de membrana lateral, los espacios intercelulares, y focos de glucógeno dispersos. La pantalla original mag x 10.500.

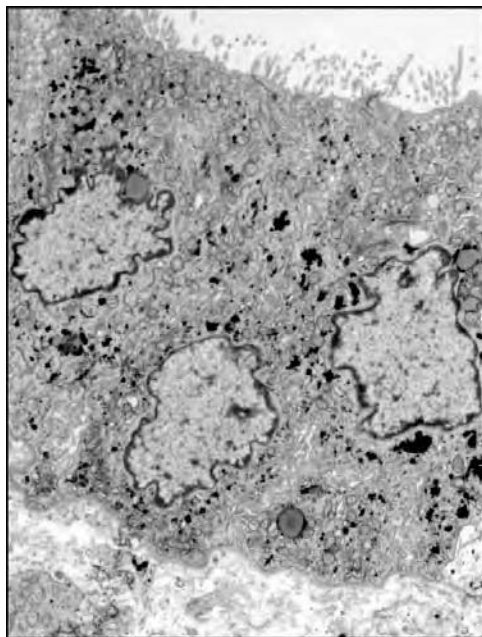


FIGURA 11-3A: Endometrio normal en el día 22 que muestra núcleo dentado, algo heterocromatino, glucógeno disperso, gota de grasa homogénea basal e interdigitación de membrana lateral. Las mitocondrias son pequeñas y redondas. La pantalla original mag x 2.600.



FIGURA 11-3B: Endometrio endometriósico a partir del día 27 del ciclo, mostrando un núcleo eucromático muy suave y orgánulos escasos. La pantalla original mag x 5.800.

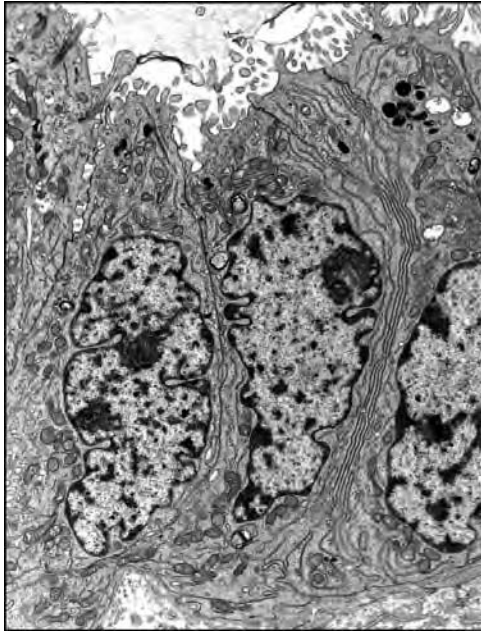


FIGURA 11-4A: Endometrio endometriósico desde el día 15 que muestra las características inusuales para ese momento en el ciclo; los núcleos son heterocromáticos, no hay glucógeno y las membranas laterales muestran interdigitación. La pantalla original mag x 4.600.

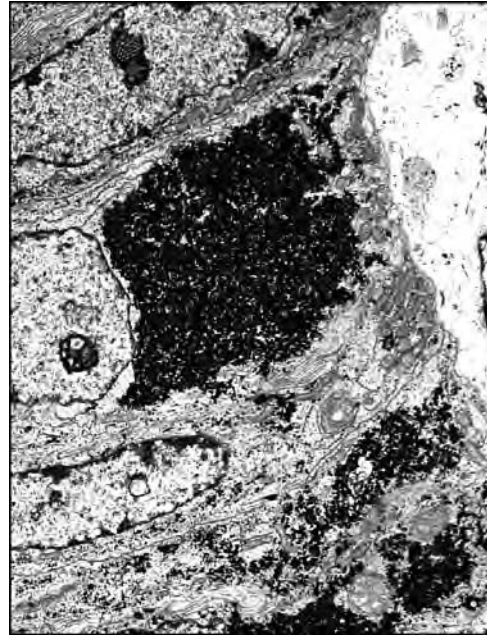


FIGURA 11-4B: Endometrio normal en la fase temprana secretora (día 17) que muestra características subnucleares agregados de glucógeno, un sistema de canales nucleolar en el núcleo más alto, y algunas mitocondrias basales ampliadas (en el lado derecho de la imagen). La pantalla original mag x 2.600.

detallado estudio de Metzger y sus colegas compararon la respuesta hormonal del endometrio ectópico con eutócico, señalaron que el 83% de las muestras eutócico fechadas como a mediados y finales de la fase secretora del ciclo, tanto con respecto a la ultraestructura y también a la expresión de glicanos obligado por la lectina Dolichos biflorus aglutinina (DBA). No hay anomalías ultraestructurales encontradas en comparación con el tejido de las mujeres normales, pero en la segunda parte del ciclo menstrual las características normalmente se limitan a ciertas etapas del ciclo durante un período mucho más amplio de tiempo. Las figuras mitóticas, que generalmente son poco comunes después de 14-16 días del ciclo, fueron encontrados en tres casos de los días 17, 22 y 24, y en dos de ellos (los días 17 y 24) las células en división que figuran los agregados de glucógeno (**Figura 11 -1A**), una característica nunca vista en el tejido de control (**Figura 11-1B**). En circunstancias normales, el proceso de división celular está separado cronológicamente de glucogénesis y los dos no se observan juntos. Los depósitos de glucógeno, que por lo general disminuyen a partir del día 17, se consideraron más importantes más adelante en el ciclo (**Figura 11-2A**), al igual que las mitocondrias gigantes y sistemas de canales nucleolar (**Figura 11-2B**). En los tejidos de control en general, hay cambios en la apariencia de los núcleos de la fase secretora, con la agregación de la

cromatina produciendo núcleos muy heterocromáticas en la fase secretora tardía (**Figura 11-3A**). Esta característica está ausente en algunos casos y los núcleos permanecen relativamente eucromáticas durante todo el ciclo (**Figura 11-3B**). En contraste, algunas muestras que demostraron la maduración acelerada, con características que normalmente se encuentran hacia el final de la fase secretora (células cortas con núcleos de heterocromatina, aumento de la complejidad de interdigitación membrana lateral) que aparecen mucho antes, por ejemplo, el día 15 (**Figura 11-4A**), mientras que los controles en esa época tienen depósitos pesados de glucógeno, mitocondrias gigantes y los sistemas de canales nucleolar (**Figura 11 - 4B**). Gran heterogeneidad en la apariencia de las glándulas de la misma muestra se encuentra a menudo, pero esto también puede verse en el tejido normal de la fase secretora. Estas variaciones en la ultraestructura se observaron entre las muestras obtenidas en el mismo día del ciclo, con alguna muestra de las características más avanzadas de su fecha, y otros que muestran un retraso en la maduración. Esta heterogeneidad es una característica llamativa del estudio general. Un detallado estudio de Metzger y sus colegas compararon la respuesta hormonal del endometrio ectópico con eutópico y señalaron que los 83% de las muestras eutócicas fechadas como secretoras estaban en la fase, pero sólo dentro de 5 días, lo que implica que se observó una variación del endometrio normal. ¹³

Anomalías en el Ciclo de las Células en el Endometrio Eutócico Endometriósico

El mantenimiento de un perfil de tipo proliferativo en la fase secretora es consistente con los hallazgos de Burney y colaboradores que sugiere que, en mujeres con endometriosis, las vías que regulan la transición del estado proliferativo al estado diferencial eran disfuncionales, con una respuesta de la progesterona atenuada.¹⁴ Algunos investigadores han mostrado la desregulación de los genes del ciclo celular G0S2 y SALP (Sam68 proteína similar a fosfotirosina α) en la endometriosis, y estos pueden afectar a la actividad mitótica.¹⁵ Otros informes de la disminución de la apoptosis en el endometrio son también coherentes con esta conclusión, tanto utilizando secciones de tejido y suspensiones de célula individual.¹⁶⁻¹⁹ La expresión de Ki67, indicativo de las células en división, se ha reportado ser mayor en las fases de secreciones proliferativas de principios y mediados del endometrio en los casos de endometriosis, mientras que en el mismo estudio, el TGF- β 1 no mostró los niveles de aumento encontrados en las glándulas normales.²⁰ Además, se ha sugerido que tal supervivencia anormal de las células puede dar lugar a su crecimiento continuo en lugares ectópicos.^{16,20}

Alteración de la Glicosilación en el Endometrio Eutócico Endometriósico

Otra característica interesante del endometrio eutócico encontrada en nuestro estudio fue la ausencia completa de glicanos ligados por DBA en secreciones de glándula en el tejido de las mujeres con grave (estadio IV) endometriosis, y de dos de los tres casos a partir de mediados y finales de la fase de secreción. La mancha de la superficie de la glándula también se redujo en muchos casos.^{3,4} Hemos demostrado previamente que estos glicanos se expresan normalmente en el endometrio desde la etapa de secreción media y su ausencia en estos ejemplares está en consonancia con la madurez tardía vista morfológicamente. Las glándulas también tendían a tener un fenotipo de fase proliferativa, siendo tubular y con los núcleos situados basalmente. El endometrio de las mujeres con estadios I a III de endometriosis en general, pero no siempre, mostró expresión normal o incluso una mayor expresión de los glicanos DBA vinculantes, aunque en un caso, al día 22 del ciclo con estadio II de la enfermedad había vinculación insignificante de DBA que se asoció con la presencia de figuras de mitosis. Así, la transición de proliferación anormal de la fase secretora en enfermedad moderada a grave parece estar asociada

con la incapacidad de la progesterona para regular la baja de la proliferación celular y pueden reflejar la respuesta de la progesterona atenuada con la desregulación de los genes diana de progesterona que se han reportado en mujeres con endometriosis pélvica.^{14,15} Glycodelin, por ejemplo, fue regulado por disminución de 51,5 veces en el endometrio en comparación con el tejido normal. La desregulación provocaría el desarrollo de un ambiente inhóspito para implantación de embrión y la influencia potencial de fertilidad de las mujeres afectadas.

Alteraciones Genómicas en la Endometriosis

Así como una falla observada para expresar glicanos asociadas con la ventana de implantación,³ las alteraciones del genoma se han identificado en el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis.^{15,22} Hay en la actualidad, una amplia gama de proteínas que muestran diferente expresión de genes,^{5,6} cuya discusión detallada está más allá del ámbito de aplicación de este capítulo. Ambos HOXA10 y 11 han demostrado ser aberrantes.²³ Se sabe que estos genes homeobox regulan el desarrollo endometrial en el transcurso del ciclo menstrual y son esenciales para la implantación del embrión, y la falta de un aumento de la fase lútea media puede contribuir a la etiología de la endometriosis asociada a la infertilidad. La implantación exitosa del embrión puede también verse afectada por las diferencias en la expresión de la integrina sobre el endometrio de las mujeres con endometriosis. De la nota, la subunidad- β 3, normalmente expresada después de 19-20 días del ciclo, se encontró que carece en el endometrio de las mujeres afectadas, incluso a pesar de la presencia de fase en las características histológicas.^{24,25} Sharpe-Timms y colaboradores encontraron que la alfa-beta3 de la integrina forma un complejo con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) en la superficie luminal de endometrio eutócico, que puede coordinar las funciones tales como la adhesión de embriones, la migración y la invasión y facilitar así la implantación.²⁶ La falta de expresión α v β 3 también puede afectar la fertilidad mediante este mecanismo indirecto. La actividad de la aromatasa, que cataliza la conversión de los esteroides C a los estrógenos, se ha encontrado ser elevada en el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis,^{27,28} aunque no a niveles tan altos como se ha observado en las lesiones de endometriosis. La producción de estrógeno resultante localizada puede ser uno de los factores que contribuyen a mantener las lesiones de endometriosis. Se ha sugerido que el examen de la expresión del aromata-sa citocromo P450 en las biopsias endometriales podría utilizarse como una proyección inicial en las clínicas de

infertilidad de pacientes ambulatorios para discriminar entre la presencia y la ausencia de la endometriosis.²⁷

Anormalidades del Líquido Peritoneal

Otros factores que afectan el desarrollo de la fertilidad pueden deberse al medio ambiente de la maternidad, ya que se ha demostrado que las alteraciones en el líquido peritoneal que involucran factores de crecimiento, mediadores de la inflamación y las células inmune pueden afectar negativamente la función y el transporte de gametos, la fertilización y la implantación del embrión.^{29,30} Hay indicaciones *in vitro* de que la decidualización de células del estroma eutócico endometriótico puede también verse afectada por los niveles del TNF- α peritoneal los cuales se incrementan en las mujeres con endometriosis.³¹ Si estos cambios están predispuestos a, o son una consecuencia de la endometriosis, aún no se ha determinado.

Efectos del Tratamiento Médico de Endometriosis en el Endometrio

Aunque el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico de la endometriosis se asocian con una mejoría de los síntomas, el efecto sobre el potencial de fertilidad sigue siendo un tema de mucho debate, lo que requiere mayor investigación. En la fertilización *in vitro* (FIV) ofrece la mayor probabilidad de embarazo y se utiliza a menudo para tratar a mujeres con endometriosis asociada con infertilidad, sin embargo, los pacientes con la enfermedad tienen menores tasas de embarazo en comparación con la de las mujeres con otras indicaciones para la FIV. Además, parece que la tasa de éxito de la FIV es más pobre, con un aumento en la severidad de la endometriosis.³²

El tratamiento médico para la endometriosis incluye medicamentos hormonales, que utilizan distintas dosis y vía de administración, y tienen diferentes efectos adversos. Entre todos los compuestos terapéuticos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a) parece ser la más comúnmente usada en las mujeres que intentan concebir en los últimos años. Se reconoce que el objetivo de la terapia hormonal no es tratar la endometriosis, pero ayuda a controlar los síntomas, sobre todo por apagar la función ovárica. Se podrá debatir si el tratamiento médico antes de la FIV tiene efectos directos e indirectos beneficiosos sobre el medio ambiente endometrial de mujeres subfértiles con endometriosis pélvica, conduciendo a un mejoramiento de resultado del embarazo. Por otra parte, hay pruebas suficientes para demostrar que el tratamiento médico no es eficaz para la infertilidad asociada a endometriosis mínima a leve, y es

responsable de un mayor retraso en la concepción.³³

El síndrome de folículo luteinizado no roto (LUF), la fase de disfunción lútea y prematura, así como la hormona luteinizante múltiple (LH) se han asociado con la endometriosis.³⁴ Estos datos dan crédito a las especulaciones de que el tratamiento con GnRH-a previo a la FIV puede controlar las anomalías endocrinas asociadas con endometriosis y que pueden causar subfertilidad.

Algunos autores han demostrado que en mujeres con endometriosis severa, el tratamiento a largo plazo con GNRH-a antes de la iniciación de un ciclo de FIV puede mejorar el resultado de la estimulación, el potencial de embarazo y reducir la pérdida prematura del embarazo.^{35,36} La agrupación meta-analítica de tres ensayos aleatorios controlados llevaron a la conclusión de que la administración de GnRH-a por un período de 3-6 meses consecutivos en mujeres con endometriosis en espera de FIV aumenta la tasa de embarazo clínico cuatro veces.³⁷ Además, el número de ovocitos recuperados fue significativamente mayor después del tratamiento médico. A pesar de las limitaciones de este análisis, los resultados generales sugieren que los períodos prolongados de pretratamiento con GnRH-a antes de la FIV pueden tener efectos beneficiosos. Si estos dependen del embrión (según más ovocitos se recogen), o están principalmente a nivel del endometrio, serán establecidos por futuros ensayos aleatorios. Es plausible especular que el tratamiento con GnRH-a en este grupo de mujeres puede representar un mejor reclutamiento folicular y puede permitir al endometrio “restablecerse en fase”.

Referencias

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
2. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9:1158-62.
3. Jones CJP, Nardo LG, Litta P, et al. Peritoneal lesions from women with endometriosis show abnormalities in progesterone-dependent glycan expression. *Fertil Steril* (in press) DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.11.032.
4. Jones CJP, Inuwa IM, Nardo LG, et al. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls—a pilot observational study. *Reprod Sci* 2009, in press.
5. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943:131-47.
6. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13:467-76.

7. Shapiro DB, Walsh SJ, Algert C, et al. Endometrial thickness in women with endometriosis or unexplained infertility undergoing superovulation with intrauterine insemination. The 42nd Annual Meeting of the Soc Gynecol Invest, March 15 - 18, 1995, Chicago, IL. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2:367.
8. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al. Structural and ultrastructural defects in pre-ovulatory endometrium of normo-ovulating infertile women with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:989-93.
9. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during Danazol and Buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:79-84.
10. Fedele L, Marchini M, Baglioni A, et al. Evaluation of histological and ultrastructural aspects of endometrium during treatment with Gestrinone in women with amenorrhea or spotting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:143-46.
11. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during therapy with danazol and cyproterone acetate treatment for endometriosis: structural and ultrastructural study. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1991; 40:137-43.
12. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during therapy with danazol or gestrinone for endometriosis: structural and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1992; 23:51-56.
13. Metzger DA, Olive DL, Haney AF. Limited hormonal responsiveness of ectopic endometrium: histologic correlation with intrauterine endometrium. *Hum Pathol* 1988; 19:1417-24.
14. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148:3814-26.
15. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.
16. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of bcl-2 and bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74:760-66.
17. Dmowski WP, Ding J, Shen J, et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16:1802-08.
18. Szymanowski K. Apoptosis pattern in human endometrium in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132:107-10.
19. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1042-47.
20. Johnson MC, Torres M, Alves A, et al. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: expression of c-myc, TGF-beta1 and bax genes. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:45.
21. Jones CJP, Fazleabas AT, McGinlay PB, et al. Cyclic modulation of epithelial glycosylation in human and baboon (*Papio anubis*) endometrium demonstrated by the binding of the agglutinin from *Dolichos biflorus* (DBA). *Biol Reprod* 1998; 58: 20-27.
22. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62:148-59.
23. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, et al. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14:1328-31.
24. Nardo LG, Bartoloni G, Di Mercurio S, Nardo F. Expression of av β 3 and α 4 β 1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:753-58.
25. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:643-49.
26. Sharpe-Timms KL, Cox KE, Ray B, et al. Localization of matrix metalloproteinase (MMP) enzymes, MMP-2 and MMP-3, to luminal endometrial epithelia by interaction with av β 3 and av β 5 integrins during the window of implantation. 33rd Annual Meeting Soc Study Reprod, Madison WI. *Biol Reprod* 2000; 62 (Suppl 1): 282, 447.
27. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72:1100-06.
28. Hudelist G, Czerwenka K, Keckstein J, et al. Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in eutopic and ectopic endometrium: evidence for unbalanced estradiol production in endometriosis. *Reprod Sci* 2007; 14:798-805.
29. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2:385-98.
30. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123:217-26.
31. Minici F, Tiberi F, Tropea A, et al. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum Reprod* 2008; 23: 530-37.
32. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
33. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-704.
34. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984; 41:122-30.
35. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57:597-600.
36. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:699-704.
37. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias A, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1, CD004635. pub.2.

Sección **3**

**Dilemas de
Diagnóstico**

Capítulo 12

El Diagnóstico de la Endometriosis: Errores de los Métodos Actuales

Introducción

La endometriosis es una condición ginecológica benigna común definida por la presencia de tejido endometrial fuera de los confines de la matriz, más típicamente en el revestimiento de la pelvis, los ovarios, o la bolsa rectovaginal, pero a veces en sitios más distantes. Su prevalencia se estima en 6-10% de la población femenina en general, pero se eleva al 35-50% en mujeres con dolor pélvico o la infertilidad.¹ Considerada una condición benigna; 70-75% de las mujeres con endometriosis sufren de algún grado de dolor pélvico crónico, y el 30-50% sufren de algún grado de infertilidad. Sólo en EE.UU., se ha estimado que el costo anual de la endometriosis, tanto directos como indirectos, es de 15 mil millones dólares de los EE.UU. por año, con una parte significativa de ese costo debido al costoso procedimiento diagnóstico de la laparoscopia diagnóstica.²

El "patrón de oro" para el diagnóstico de la endometriosis es la visualización de la cavidad peritoneal por laparoscopia. Sin embargo, no sólo el procedimiento es costoso, sino que hay riesgos asociados, tales como daños en el intestino, vejiga, y hemorragia si se lesionan los grandes vasos sanguíneos. La falta de una prueba diagnóstica fiable no invasiva es uno de los factores que contribuyen a un retraso promedio de 7-12 años entre el inicio de los síntomas de la endometriosis de una mujer y su diagnóstico.³

Este capítulo revisará las pruebas no invasivas que se han estudiado en el pasado, y las pruebas diagnósticas actuales para la endometriosis. También se ocupará de algunos de los intentos por los investigadores en el campo para desarrollar nuevas pruebas menos invasivas para la endometriosis.

Síntomas

Los síntomas comunes asociados con la endometriosis son la dismenorrea, dolor pélvico en otros momentos del ciclo menstrual, y dispareunia. La presencia de estos síntomas se suele utilizar como una prueba de detección para identificar a los pacientes que requieren la prueba diagnóstica "estándar de oro" de una laparoscopia. Sin embargo, muchas otras condiciones ginecológicas causar dolor pélvico, lo que significa que se tienen que hacer muchas laparoscopias para encontrar endometriosis o sólo endometriosis mínima que puede no ser suficiente para explicar los síntomas de dolor de la mujer. El uso innecesario excesivo de la laparoscopia diagnóstica no sólo es un ejercicio costoso económicamente, sino que conlleva riesgos de salud para las mujeres afectadas. La laparoscopia se asocia con un riesgo 1 en 10.000 de mortalidad, así como un riesgo de daño a los intestinos, vejiga, o vasos sanguíneos importantes de aproximadamente 2.4 por cada 10.000 - una complicación que requiere laparotomía para reparación quirúrgica.⁴

En una revisión sistemática reciente⁴ la exactitud de los síntomas de dolor en el diagnóstico de la endometriosis fueron evaluados. Diecinueve estudios con un total de 4540 pacientes cumplieron los criterios de inclusión de los investigadores. El valor predictivo positivo para una historia de dolor sugestivo de endometriosis era sólo del 41%. Al examinar los síntomas individuales (dolor pélvico crónico, dismenorrea y dispareunia), el síntoma mejor representado en cuanto a sensibilidad y especificidad fue dismenorrea. Sin embargo, con una sensibilidad y especificidad de sólo el 65% y 70% respectivamente, no puede ser recomendado como una prueba diagnóstica aceptable.

Si bien estos síntomas de dolor están asociados a la endometriosis, éstos son claramente de poco valor en

el diagnóstico de la enfermedad. El médico de atención primaria es, pues dejado con la difícil decisión de ofrecer muchas laparoscopias innecesarias, o de intentar tratamientos empíricos en la ausencia de un diagnóstico definitivo. Claramente, hay una necesidad urgente de pruebas más exactas de diagnóstico no invasivo para esta frecuente y a menudo debilitante condición.

Marcadores Séricos

El CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular, descubierta originalmente por el uso de un anticuerpo monoclonal (OC125) elevada contra una línea celular de cáncer de ovario. Aunque es conocida como un marcador para cáncer de ovario epitelial, se expresa en la mayoría de los tejidos derivados de epitelio celómico, incluidos los de origen de Müller, así como las membranas peritoneal, pleural y pericárdica. Debido a su amplia distribución, en particular en la pelvis femenina, ha elevado los niveles séricos en una variedad de trastornos benignos y malignos, en particular las afecciones ginecológicas. Estas condiciones incluyen la endometriosis, fibroides uterinos, adenomiosis, y la enfermedad pélvica inflamatoria.

El punto de corte de nivel anterior al cual la endometriosis debe sospecharse fue inicialmente fijado arbitrariamente en 35U/ml, basado en las pruebas de tumores de ovario.⁵ Sin embargo, en este nivel, tiene una baja sensibilidad y especificidad como una prueba para la endometriosis. Se han hecho intentos para mejorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba mediante la alteración de los niveles superior e inferior de los “normales”, con un grupo que reporta un 78% de valor predictivo negativo con CA125 <20U/ml y valor predictivo positivo de 92,9% con CA125 >30U.⁶ La incertidumbre está en qué hacer con un valor entre 20-30U/ml. Otros intentos de mejorar la baja utilidad de esta prueba han incluido añadir otros marcadores concomitantes, tales como CA19.9, y los marcadores inflamatorios (IL-6, neutrófilos elevados: proporción de linfocitos), todos solamente con un éxito limitado. En un meta-análisis de 23 estudios, CA-125 trabaja un poco mejor para la endometriosis⁷ severa (estadio III / IV; endometriomas ováricos) que para la endometriosis leve a moderada (**Figura 12-1**). El nivel más alto de CA125 reportado de la endometriosis benigna era para un endometrioma ovárico roto (6.114 U / ml).⁸ CA-125 ha demostrado tener un uso limitado en el seguimiento de la recurrencia en pacientes con endometriosis avanzada e inicialmente niveles elevados de CA-125.⁹ A pesar de ello, el uso del CA-125 y otros marcadores séricos actualmente disponibles para el diagnóstico de la endometriosis es de valor limitado.

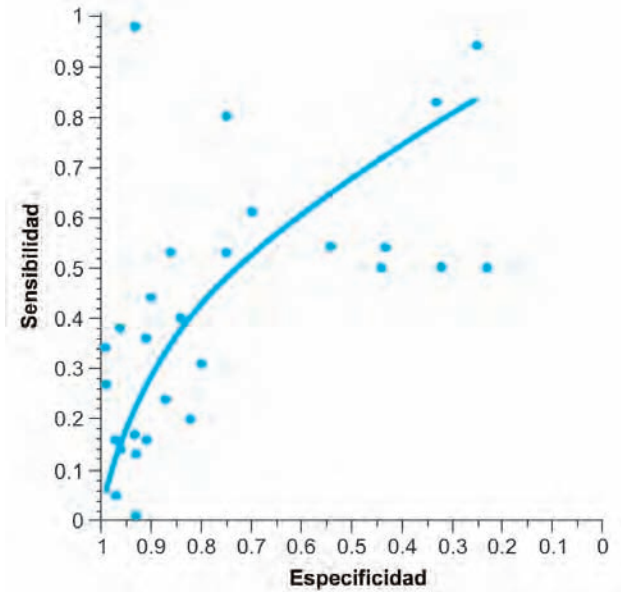


FIGURA 12-1: Resumen de la curva ROC de suero CA-125 mediciones en el diagnóstico de cualquier tipo de endometriosis. Adaptado de Mol et al, *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-1108.

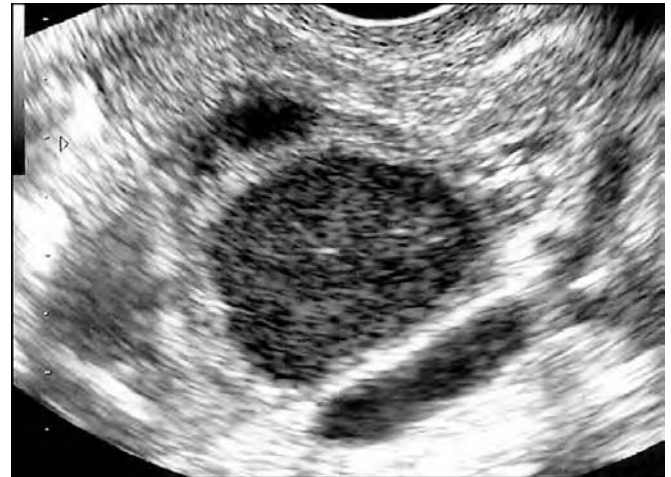


FIGURA 12-2: La imagen clásica de endometrioma ovárico como se ha visto por ecografía transvaginal, donde el tejido ovárico sano se puede observar junto al del quiste de endometriosis.

Ultrasonido

El único uso ampliamente aceptado del ultrasonido en el diagnóstico de la endometriosis es en la detección de endometriomas ováricos. Un endometrioma, o “quiste chocolate” puede ser unilateral o bilateral, y puede estar asociado con movilidad reducida del ovario. Los endometriomas bilaterales pueden estar pegados detrás del útero como “ovarios besándose”. El endometrioma se llena de sangre vieja, dando una apariencia típica de vidrio esmerilado, con ecos de bajo nivel (**Figura 12-2**). La pared es usualmente gruesa e irregular, en contraste con la

fina pared de un quiste hemorrágico del cuerpo lúteo (un diagnóstico diferencial común). El ultrasonido tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los endometriomas ováricos, pero ha sido relativamente pobre en el diagnóstico de la endometriosis peritoneal más común. La detección del endometrioma ovárico en sí está poco relacionada con la presencia de la endometriosis peritoneal.

Se han hecho intentos para mejorar la utilidad diagnóstica del ultrasonido pélvico para la endometriosis peritoneal: por el uso de marcadores blandos, como provocar sitio específico de dolor con la sonda de ultrasonido, y el examen de la movilidad de los ovarios.¹⁰ Aunque el valor predictivo negativo, con la adición de estos marcadores blandos se informó como el 84%, el valor predictivo positivo era pobre, con muchas mujeres encontrando la prueba de ultrasonido incómoda sin tener endometriosis. Otros han informado sobre el uso de ultrasonido transvaginal para detectar nódulos hipoeoicos en los ligamentos útero sacros, así como el ultrasonido transrectal en combinación con la instilación de solución salina en la vagina para detectar infiltración de la endometriosis profunda rectovaginal.¹¹ Estos tipos de imágenes requieren una experiencia considerable no disponible en la mayoría de los centros, tienen elementos subjetivos (es decir, provocación de dolor), o son técnicamente difíciles (es decir, la instilación de solución salina vaginal). Así pues, el ultrasonido sigue siendo una prueba pobre para la endometriosis, aparte de la detección de endometriomas y grandes depósitos profundos infiltrantes.

Tomografía Computarizada (CT)

Si bien la TC es útil en el diagnóstico de endometriomas de pulmón y endometriomas en las cicatrices quirúrgicas en la pared abdominal, estos son la excepción y no la regla. En el diagnóstico de endometriomas más comunes ováricos, el TC tiene poca utilidad debido a su poca capacidad para discriminar diferencias en los tejidos blandos.¹² En cuanto a la endometriosis peritoneal, no tiene uso en el momento actual. La mayoría de las lesiones de endometriosis en la superficie peritoneal son demasiado pequeñas para ser detectables por tomografía computarizada.

Ha habido cierto interés en el uso de la TC en el diagnóstico de la infiltración profunda del tabique rectovaginal, y de la endometriosis intestinal. Uno de los grupos han descrito la técnica de "colonoscopia virtual", utilizando un tampón obstétrico grande en la vagina y un catéter de Foley insuflado con CO₂ en el recto para demostrar la endometriosis en el espacio rectovaginal.

Otros han utilizado la distensión del colon con agua para determinar la presencia y la profundidad de las lesiones de endometriosis que causan la constricción de los intestinos. Sin embargo, hay pocos usos para la exploración de CT en el diagnóstico de la endometriosis en la actualidad.

Imágenes de Resonancia Magnética (RM)

Hay un interés creciente en el uso de la resonancia magnética para determinar la ubicación y profundidad de las lesiones del endometrio antes de considerar la cirugía. Si la extensión exacta y la gravedad de la endometriosis pueden determinarse antes de la laparoscopia, el paciente podría estar debidamente asesorado sobre los riesgos específicos de la cirugía requerida (por ejemplo, la participación del intestino, la participación de los uréteres en la enfermedad de la infiltración profunda). Además, los pacientes podrían ser tentados a ser operados por cirujanos con conocimientos laparoscópicos suficientes, y equipos multidisciplinarios disponibles según sea necesario (por ejemplo, el cirujano coloproctológico laparoscópico, urólogo, ginecólogo laparoscópico capacitado).

La RM de la pelvis para endometriosis es mejor realizarla después del día 8 del ciclo, debido a la hiperintensidad T1 de sangre si se realiza antes en el ciclo.¹⁴ Un inhibidor peristáltico debería ser administrado por vía intramuscular, y ambos T1 y T2 adoptadas, con y sin supresión de la grasa en las imágenes ponderadas T1, y antes y después de la administración de gadolinio.

En el diagnóstico de endometriomas ováricos, el ultrasonido es la técnica de imagen de primera elección, pero la RM está siendo promovida por algunos¹⁴ como una segunda línea de investigación, si las características de la masa de ovario en la ecografía son difíciles de interpretar. Irregularidades de la pared del quiste pueden dar lugar a una sospecha de neoplasia de ovario. IRM puede detectar endometriomas debido a hiperintensidad característica tanto en T1 y las imágenes ponderadas en T2 (debido a la sangre vieja en el "quiste chocolate"), y el uso de supresión de la imágenes de grasa T1, para diferenciarla de un teratoma quístico. Sensibilidades y especificidades, como el 90% y 98%, respectivamente, se han reportado para el diagnóstico de resonancia magnética de endometriomas, aunque estos resultados pueden ser altamente dependientes del operador.

Hay muchos informes de la utilización de la resonancia magnética para ayudar en la detección de nódulos de la endometriosis rectovaginal y la endometriosis de infiltración profunda de los ligamentos útero sacro. Debido a la poca capacidad de la ecografía para detectar la

endometriosis en estos lugares, junto con la relativa dificultad en la detección de lesiones subperitoneales incluso con la laparoscopia, ha habido un mayor entusiasmo en el uso de la RM en pacientes específicos con síntomas sugestivos de infiltración de las lesiones profundas. Si bien la RM, en manos expertas, ha demostrado tener algún uso en la detección de estas lesiones, el bajo valor predictivo de los síntomas de la presencia real de la enfermedad significa que si la RM se empleó para todos los pacientes con dispareunia profunda, sería un ejercicio extremadamente costoso. El problema con la RM es su alto costo y baja disponibilidad, junto con la necesidad de una considerable experiencia en la interpretación de imágenes por resonancia magnética del aparato reproductor femenino. La RM puede tener un papel en centros terciarios en la planificación de la cirugía para la sospecha de la enfermedad de la infiltración profunda diagnosticados en la laparoscopia.

Otras Modalidades de Imagen

Ha habido algunos informes sobre el uso de ambos inmunogammagrafía y la tomografía por emisión de positrones (PET) en la detección de lesiones del endometrio. Inmunogammagrafía empleando anticuerpo radiomarcado OC125 que se une a las áreas de expresión CA125 demostró tener sólo el 33% de especificidad, debido a la expresión generalizada de CA125 por patología ginecológica benigna.¹⁵ El aumento de la captación de la PET es más probable que esté asociado con la inflamación de la presencia de la endometriosis en sí. Si bien este tipo de pruebas merecen más investigación, ninguna tiene ningún papel clínico en el diagnóstico de la endometriosis en la actualidad.

Hidrolaparoscopia Transvaginal

Esta técnica ha sido descrita en los últimos años como una posible alternativa a la laparoscopia diagnóstica a través de la vía umbilical tradicional.¹⁶ Se ha propuesto como un procedimiento de oficina, con un anestésico local utilizado en el fondo de saco posterior antes de entrar en el saco de Douglas con una aguja de Veress, una pequeña incisión, de un trocar romo de 3 mm, seguido de un endoscopio semi rígido de 2.7mm. La visualización de los ovarios, las trompas de Falopio, y de saco de Douglas, incluyendo los ligamentos úterosacros es posible con esta técnica mediante la instilación de solución salina caliente. Se ha propuesto como una técnica de visualización de la endometriosis, así como la evaluación de los ovarios, y la

permeabilidad de las trompas. Si bien la técnica evita la necesidad de una anestesia general y permite la visualización de los lugares más comunes para la endometriosis, hay varios problemas. No permite la visualización de toda la pelvis, y puede pasar por alto la endometriosis en algunos sitios (por ejemplo, la bolsa uterovesical). No es posible operar en cualquier patología encontrada en el momento sin un anestésico posterior y una laparoscopia transabdominal. El recto, en particular, se pone en peligro durante la entrada en el fórnix posterior, y existe el riesgo de infección debido a la vía vaginal. En los casos de endometriosis con nódulos rectovaginal, esta técnica puede ser particularmente peligrosa, y los pacientes deben ser examinados antes del procedimiento para descartar una enfermedad infiltrante profunda entre la vagina y el recto. Mientras que muchas mujeres pueden tolerar el procedimiento bajo anestesia local, otras no, obligando a abandonar el procedimiento. Debido a estos problemas, no ha demostrado ser popular, y no ha sustituido la laparoscopia tradicional como un método para el diagnóstico de la endometriosis.

Visualización Laparoscópica de la Pelvis

El método quirúrgico usado más frecuentemente para el diagnóstico de la endometriosis era la laparotomía. El uso de la laparoscopia en ginecología se hizo popular en la década de 1970 como un método poco invasivo para el logro de la ligadura de trompas. Pronto llegó a ser utilizado para diagnosticar y tratar una amplia variedad de afecciones ginecológicas, como la endometriosis.

El diagnóstico laparoscópico es la prueba "estándar de oro" para el diagnóstico de la endometriosis. Este procedimiento quirúrgico requiere de un anestésico general para el paciente, y provee: una vista panorámica de la pelvis en el sitio del puerto umbilical después de la insuflación de la cavidad abdominal con gas CO₂. No hay ninguna prueba actualmente disponible que se aproxime a su precisión diagnóstica, y la endometriosis en todos los sitios posibles intraperitoneal no puede ser excluida sin la visualización de la pelvis en la laparoscopia. Al mismo tiempo, la permeabilidad de las trompas de Falopio puede ser examinada por el paso retrógrado de tinte a través del tracto reproductivo, una prueba importante ya que muchas mujeres con endometriosis se presentan con el problema de la infertilidad. Las trompas bloqueadas debido a las adherencias de la endometriosis son una indicación para el uso de la fertilización *in vitro*, en lugar de otras formas de tratamiento de la infertilidad. Además, la laparoscopia permite al cirujano emplear el principio

de “ver y tratar en, extirpando cualesquiera depósitos de endometriosis visibles en el diagnóstico, después de la inserción de nuevos puertos bajo visión laparoscópica. Si bien esto tiene el inconveniente de la incertidumbre acerca de la cirugía requerida por una autorización expresa previa del paciente, le permite a la prevención de un segundo procedimiento en la mayoría de los casos.

La versión revisada del sistema de puntuación (1985) de la Sociedad Americana de Fertilidad es la forma más aceptada para describir la ubicación y severidad de la endometriosis en un formato estandarizado. Los sistemas de clasificación son esenciales para los ensayos clínicos que comparaban diferentes tratamientos. Una calificación se asigna a las lesiones de endometriosis en el peritoneo y de ovario (según el tamaño, la ubicación y profundidad), para la obliteración de fondo de saco de la endometriosis (parcial o totalmente posterior), y las adherencias en los ovarios y las trompas (en función de si las adherencias son tenues o densas, y la proporción de la trompa o el ovario cubierto). Los estadios de la enfermedad se dividen en:

Estadio I (mínimo)-La puntuación de 1-5

Estadio II (leve)-La puntuación de 6-15

Estadio III (moderado)-La puntuación de 16-40

Estadio IV (grave)-La puntuación > 40

Mientras que la puntuación revisada AFS ofrece un punto de referencia para diferentes clínicos para comunicar el grado de la endometriosis, existe una pobre correlación entre la gravedad de la enfermedad y los síntomas. Algunas mujeres tienen una enfermedad leve con dolor intenso, mientras que otras no tienen síntomas a pesar de la enfermedad grave.

La patología de la lesión de la endometriosis puede variar ampliamente.¹⁷ Se ha propuesto que las lesiones de endometriosis tienen un aspecto diferente dependiendo de la etapa de su ciclo de vida. Las lesiones iniciales son “lesiones rojas, que comprenden la endometriosis activa al principio, con mucha inflamación asociada. Las lesiones ‘negras’ maduras son los clásicos “quistes chocolates”, compuestos por la concentración de pigmentos de la sangre de las sucesivas hemorragias en respuesta a los ciclos de los niveles hormonales en el tiempo. El contenido de las lesiones quísticas se vuelve espeso y parecido al alquitrán, ya que el contenido de agua es absorbido, y los pigmentos de la sangre permanecen. La etapa final del ciclo de vida propuesto de la lesión del endometrio es la “lesión blanca”, la vieja endometriosis quemada que ha sido sustituida por el colágeno y el tejido cicatrizal. En la histopatología, las lesiones blancas sólo tienen bolsillos ocasionales de tejido glandular del endometrio, y se componen principalmente de tejido conectivo. Los sistemas

de clasificación en la actualidad no hacen distinciones entre estos diferentes tipos de lesiones. Tampoco las etapas de lesiones diferentes han demostrado de manera convincente mostrar diferentes síntomas en los pacientes. Una paciente con lesiones blancas generalizadas puede tener el mismo o peor dolor que la paciente con lesiones activas en rojo.

Si bien muchos casos de endometriosis son evidentes para el cirujano en la visualización laparoscópica de la cavidad peritoneal, el diagnóstico preciso de la endometriosis todavía requiere las habilidades del patólogo. La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma en lugares ectópicos extrauterinos, que exige un examen histopatológico de las lesiones extirpadas. Cuanto menor sea la lesión, es menos exacto el diagnóstico quirúrgico de la endometriosis en lugares específicos. A menudo, en nuestro propio programa de investigación, los especímenes que han sido designados como la endometriosis por los cirujanos se encuentran que no tienen glándulas endometriales o estroma demostrable en la histopatología. La precisión del diagnóstico quirúrgico parece depender en gran medida tanto en la experiencia del cirujano, y en la calidad de los equipos de laparoscopia.

Ha habido mucha discusión en la literatura sobre endometriosis microscópica “invisible”. Algunos cirujanos creen que existen lesiones de endometriosis que son tan pequeñas que no pueden aún ser identificadas, incluso bajo la visión magnificada directa con el laparoscopio. Una gama de técnicas han sido descritas, incluyendo una prueba de termocoagulación (endometriosis que contiene peritoneo de pigmentación chocolate en vez de blanca con termocoagulación debido al contenido de hemosiderina), pintando del endometrio con el tinte azul de metileno, y el análisis espectral laparoscópico con luz azul, con el fin de detectar y eliminar estas áreas de otro modo invisibles de la endometriosis. La existencia misma de la endometriosis invisible “microscópica” ha sido cuestionada,¹⁸ ya que lesiones tan pequeñas como de 50 micras de diámetro se pueden ver en la laparoscopia, con la experiencia suficiente. Otros autores han cuestionado si este tipo de lesiones pequeñas, ya sea visible o no, realmente representan un estado de enfermedad en todo, o son sólo una parte del espectro de la normalidad.¹⁹ Sin duda, es controvertido si la endometriosis mínima, la endometriosis microscópica mucho menos invisible, es responsable de los síntomas del paciente.

Como ya se ha mencionado, la laparoscopia no está exenta de riesgos para la paciente. Los riesgos se magnifican aún más por las mujeres con endometriosis

establecida, que a menudo requieren varias laparoscopias en el transcurso de su vida reproductiva debido a la alta tasa de recurrencia a pesar del tratamiento quirúrgico. Una prueba no invasiva para revisar a las mujeres con los síntomas y determinar que mujeres requieren una laparoscopia, tanto para la enfermedad inicial y recurrente sería un gran avance en el tratamiento de la endometriosis. Hay algunas áreas prometedoras de la investigación en estas pruebas en la actualidad.

Nuevas Pruebas Diagnósticas

Ha habido por mucho tiempo la comprensión de que el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis tiene diferencias moleculares y celulares del de las mujeres sin endometriosis.²⁰ Estas diferencias podrían explicar por qué el 90% de las mujeres tienen flujo retrógrado de tejido endometrial a través de las trompas de Falopio durante la menstruación, pero sólo el 8-10% de las mujeres desarrollan la enfermedad: Muchos aspectos de la función del endometrio han sido estudiados y se encontró que difieren en la endometriosis - la angiogénesis, la función inmune, citocinas, el potencial de proliferación de poblaciones de células y factores inflamatorios, entre otros. Es posible que una diferencia altamente reproducible en el endometrio ectópico entre mujeres con y sin endometriosis pueda ser explotada como una prueba de diagnóstico por muestreo pipelle del endometrio.

Una pista prometedora como se ha informado recientemente²¹ por el grupo del profesor Fraser, en Sydney, Australia. Se ha reportado el hallazgo de las pequeñas fibras nerviosas mielinizadas en el endometrio detectadas por teñir con un anticuerpo policlonal de conejo a un producto proteico del gen 9,5 (PGP 9.5), un marcador neuronal altamente específico para las fibras nerviosas no mielinizadas. Fueron capaces de demostrar en todas las fibras nerviosas en todos los 27 curetajes endometriales de mujeres con endometriosis, pero en ninguna de las 47 mujeres sin endometriosis, con todas las mujeres sometidas a una laparoscopia en el momento de raspado para garantizar la correcta clasificación del paciente. La existencia de estas fibras nerviosas tiene implicaciones interesantes en la comprensión de la sintomatología de dolor de la endometriosis. Además, si se traducen en una prueba clínica para la endometriosis pélvica antes de realizar una laparoscopia, la prueba tendría un 100% de sensibilidad y especificidad del 100%, aunque está basado en este pequeño número de pacientes. Se requieren estudios adicionales en este campo.

La genómica es el estudio de los patrones de expresión génica de un gran número de genes de forma simultánea, utilizando herramientas como los microarrays de expresión génica. Es una técnica que se ha empleado para examinar las diferencias en el endometrio eutócico entre mujeres con y sin endometriosis probada.²² Microarrays de Affymetrix se han utilizado para comparar los perfiles de expresión genética en biopsias de endometrio obtenidas 6-8 días después del aumento de LH (la ventana de implantación). De los genes estudiados, 91 fueron encontrados regulados por aumento de y 115 regulados por disminución de más de dos veces en las biopsias de endometrio de las mujeres con endometriosis. Uno de los resultados esperados de dicho trabajo es que la señal molecular particular a la endometriosis pueda ser descubierta, lo que permitiría que la endometriosis en la cavidad peritoneal sea diagnosticada mediante análisis moleculares de una muestra pequeña de endometrio. Dada la complejidad y la variabilidad de la biología del tejido endometrial, sin embargo, esto aún no se ha logrado. Puede ser que, dada la naturaleza variable de la enfermedad, sea necesario que las señales moleculares sean estratificadas en subconjuntos. Las categorías evidentes en la actualidad serían endometrioma, infiltración profunda y peritoneal, pero podrían ampliarse para incluir otras patologías de la lesión, así como los síntomas del paciente.

Hay un número creciente de informes sobre el uso de la proteómica²³ para estudiar las diferencias en los perfiles de proteínas de lavado uterino, suero o biopsias eutócicas endometriales de mujeres con y sin endometriosis. Si alguno de estos estudios es capaz de descubrir una diferencia robusta y reproducible en los patrones de expresión de proteínas entre las mujeres con y sin endometriosis, será posible crear una prueba no invasiva útil. Es de esperar que esto lleve a una detección más temprana de la enfermedad en mujeres con síntomas.

Conclusión

La endometriosis es una condición ginecológica común y a menudo debilitante. El retraso general en el diagnóstico es en parte atribuible al hecho de que la prueba diagnóstica fiable en la actualidad involucra un procedimiento quirúrgico invasivo y costoso. Si bien la laparoscopia parece propensa a mantener un papel central en el tratamiento de la enfermedad en la actualidad, a través de la escisión o la ablación de las lesiones de endometriosis, el desarrollo de las pruebas de detección no invasiva y

menos costosas debería ser una prioridad en el avance del tratamiento de la enfermedad.

La mayoría de los métodos de diagnóstico no invasivos disponibles en la actualidad, incluyendo el control de gran variedad de síntomas, pruebas de suero, y las técnicas de imagen, tienen fallas importantes en el diagnóstico de la endometriosis. Si bien varias nuevas líneas de investigación están surgiendo con la aplicación de perfiles genómicos y proteómicos de endometrio eutócico, se necesita con urgencia más trabajo en este ámbito.

References

- Giudice L, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364:1789-98.
- Gao X, Outley J, Botteman M, et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1561-72.
- Sinaai N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue and atopic disease among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
- Xu M, Vincent K, Kennedy S. Diagnosis of endometriosis. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (Eds). *Endometriosis 2008*. Melbourne, Blackwell Publishing. 2008; 133-48.
- Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, et al. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630-34.
- Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 2005; 20:1999-2003.
- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-08.
- Kashyap R. Extremely elevated serum CA125 due to endometriosis. *Austr N Zeal J Obstet Gynecol*.1999; 39: 269-70.
- Chen FP, Soong YK, Lee N, et al. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77: 665-70.
- Okaro E, Condous G, Khalid A, et al. Predictive value of transvaginal ultrasonography prior to diagnostic laparoscopy in women with chronic pelvic pain. *Eur J Ultrasound* 2002; 15:S11.
- Okaro E, Condous G. Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:611-17.
- Cody RF, Ascher SM. Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:433-66.
- Van der Wat J, Kaplan MD. Modified virtual colonoscopy: a non-invasive technique for diagnosis of rectovaginal septum and deep infiltrating pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:638-43.
- Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, et al. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006; 16:285-98.
- Kennedy SH, Mojiminiyi OA, Soper ND, et al. Immunoscintigraphy of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 667-70.
- Gordts S, Campo R, Rombauts L, et al. Transvaginal hydro-laparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998; 13:99-103.
- Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:241-60.
- Redwine DB. 'Invisible' microscopic endometriosis: a review. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:63-67.
- Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, et al. Deep infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 333-41.
- Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Endometrial dysfunction in endometriosis – Biochemical aspects. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (Eds): *Endometriosis 2008*. Malden, Mass: Blackwell Publishing; 2008: 89-100.
- Tokushige N, Markham R, Russell P, et al. High density of small nerve fibers in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21:782-87.
- Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870-71.
- Zhang H, Niu Y, Feng J, et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril* 2006; 86:274-82.

Capítulo **13** *Nuevos Diagnósticos no Invasivos de la Endometriosis*

Introducción

La endometriosis es definida como la presencia de tejido endometrial fuera del útero, una definición basada en el concepto de Sampson que la enfermedad es causada por la insuficiencia peritoneal y la implantación de células endometriales viables en los desechos menstruales.¹ En consecuencia, el diagnóstico de la endometriosis se basa en la identificación histológica de glándulas endometriales ectópicas y estroma. Otro elemento típico de la lesión endometriósica es la proliferación de músculo liso.^{2,3} La endometriosis profunda, situada en el exterior del tracto de Müller, se caracteriza principalmente por la hiperplasia fibromuscular y la formación de un nódulo adenomiótico y microendometriomas.^{4,5} La endometriosis peritoneal y de ovario se caracteriza por una hemorragia crónica, que conduce a la formación de ampollas hemorrágicas, fibrosis, adherencias, y endometriomas ováricos. La endometriosis se distingue además por la alteración de la respuesta celular inmune, la inflamación, la neoangiogénesis, y disfunción de ovario y uterina.

La laparoscopia es el estándar de oro actual para el diagnóstico de la endometriosis. Sin embargo, tiene muchas limitaciones, y las nuevas técnicas no invasivas se utilizan también para la detección y fines clínicos. Hay una necesidad urgente para precisar técnicas de diagnóstico no invasivas más eficaces en el manejo clínico de las mujeres con endometriosis. De hecho, ahora se sabe que mientras más joven es la paciente cuando aparecen los síntomas, más tiempo toma para hacer el diagnóstico de endometriosis.

La ecografía transvaginal (ETV), la imagen de resonancia magnética (IMR) y de endometrio y de los marcadores séricos endometriales son los tres principales campos de estudio que potencialmente pueden mejorar los diagnósticos, y podrían ser útiles en pacientes de seguimiento.

En el futuro cercano, sin embargo, las nuevas tecnologías que surgen, por ejemplo transcriptómicas y proteómicas, también podrían ser utilizadas para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis. Esto revisan los estudios recientes que evalúan imágenes y técnicas de proteómica, y describen los nuevos marcadores moleculares que se están desarrollando actualmente para el diagnóstico de la endometriosis.

Técnicas de Imagen

Las técnicas de imagen son cada vez más importantes para determinar antes de la intervención la presencia y extensión de la patología quirúrgica. Con el uso de técnicas no invasivas, la decisión de operar o no debe basarse en el diagnóstico preoperatorio preciso y la evaluación adecuada de la extensión de la enfermedad siempre que sea posible. El año pasado, algunas publicaciones han contribuido a un diagnóstico preoperatorio mejorado de las diferentes etapas de la endometriosis.

Endometriosis Superficial y Adherencias Endometriósicas

En la actualidad, la ecografía transvaginal no detecta la endometriosis superficial peritoneal y los implantes de superficie del ovario. Además, la RMI no puede detectar lesiones sutiles de endometriosis. Sin embargo, la RMI ha mejorado su sensibilidad de 4% a 50% con la aplicación de nuevas tecnologías. Hoy en día, la tecnología de imágenes disponibles no permite una clasificación o evaluación fiable de las adherencias endometriósicas.

Endometrioma de Ovario

La ecografía transvaginal ha demostrado ser una herramienta útil para la detección y el seguimiento de los en-

dometriomas ováricos con un diámetro superior a 10 mm. Varios autores han evaluado la precisión de la ecografía transvaginal para efectos de diagnóstico. Los rasgos característicos se basan principalmente en la presencia de ecos internos de bajo nivel difusos, y los focos hiperecoicos en la pared. Una de las limitaciones principales de estos estudios es que los hallazgos ecográficos aún no se han correlacionado con el examen histológico de las muestras in situ o en las biopsias dirigidas. La importancia patológica de aumento del espesor de la pared, nódulos y focos hiperecoicos sigue siendo especulativa. Otros factores de posible discriminación, como la ubicación, la forma de la lesión, y la posición, están aún por evaluarse. Características ecográficas de los endometriomas pueden estar presentes en los quistes hemorrágicos, quistes dermoides, y ocasionalmente en tumores epiteliales de ovario. La repetición de ultrasonidos son muy recomendables para los quistes con bajo nivel de ecos internos, pero sin pared de nódulos o focos hiperecoicos.⁷ En caso de que estructuras papilares que sobresalen de la pared del quiste interno puedan ser visualizadas, entonces, cáncer de ovario, como el adenocarcinoma endometriode, deben ser excluidos.⁸ El ultrasonido transvaginal combinado con ultrasonido Doppler, con la adición de estudios de color, no se ha demostrado eficaz para los propósitos de diagnóstico. La ecografía transvaginal puede ser aplicada en la aspiración transvaginal de endometriomas. A pesar de que la aspiración no es un tratamiento eficaz para el endometrioma ovárico, podría resultar útil para aquellos pacientes que previamente han sido sometidos a cirugía y que presentan recurrencias. De hecho, hasta el 73% de los quistes hemorrágicos recurrentes después de la cirugía han sido actualmente reportados como quistes disfuncionales.⁹ Las características reportadas de la IMR están casi exclusivamente basadas en la detección de la hemorragia crónica o recurrente en el endometrioma.

Endometriosis Profunda Retroperitoneal

Hasta la fecha, pocos estudios de ultrasonido se han centrado específicamente en la detección de la endometriosis profunda retroperitoneal. Con un ultrasonido, estos nódulos de endometriosis pueden parecer lesiones sólidas hipoeogénicas, que van desde 0,5 hasta 4 cm, que se adhieren a la pared anterior del recto. Normalmente, estas lesiones características son más dolorosas cuando se examinan durante la menstruación. La ecografía endoscópica rectal se ha empleado para evaluar el grosor de los ligamentos útero sacros y la presencia de infiltración rectal en pacientes con endometriosis profunda.¹⁰ Recientemente, Chapron et al¹¹ detalló las apariencias de la

IMR de los nódulos rectovaginales endometriósicos, que variaban de 2,0 cm a 2,5 cm en ocho pacientes afectados. Los nódulos presentan un contorno irregular y son indistinguibles de las estructuras uterovaginales. En algunos casos, una zona de intensidad de transición hiperseñal puede ser identificada entre el recto y el nódulo, y esto ha sido llamado el “margen de seguridad”.

En otros casos, este “margen de seguridad” no es observado; en cambio, se observa un engrosamiento de la pared del recto. Es probable que el “margen de seguridad” representa la interposición de tejido graso. La retracción entre el tono uterino, el nódulo endometriósico, y el recto resulta en una obliteración de la bolsa de Douglas. Este incidente puede dar dos impresiones falsas: la lesión se encuentra bajo la bolsa, y la infiltración radiada del espacio peri rectal, con un engrosamiento y la rigidez de la pared del recto. La detección falsa positiva de la endometriosis en la IRM puede producirse por la mala interpretación de las estructuras anatómicas normales, la IRM de artefacto relacionado, o cirugía previa. Una sugerencia fue que la eficacia diagnóstica de la IRM en la endometriosis puede ser mejorada por el uso regular de bobinas “phased-array” y la señal negativa de reducción de agentes de contraste del intestino.¹²

Endometriosis de la Vejiga

La endometriosis nodular de la vejiga no es fácilmente palpable durante los exámenes vaginales. Normalmente, se encuentra en pacientes con dismenorrea y los síntomas urinarios asociados, tales como la frecuencia de la micción. La ecografía transvaginal puede revelar un nódulo sólido dentro de la pared de la vejiga posterior si la vejiga está ligeramente llena. Los estudios Doppler de color pueden detectar de baja a moderada vascularización, y una ligera presión con la sonda vaginal a menudo provoca dolor focal. En una serie de 12 pacientes con endometriosis nodular de vejiga, variando entre 10 y 31 mm de diámetro, la eco transvaginal fue normal en 4 pacientes, a diferencia de la RMI con el uso de una bobina de cuerpo, lo que permitió la visualización de las lesiones en todas las pacientes. Utilizando una bobina endocavitaria se consideró una mejora en la imagen con una bobina de cuerpo cuando se determinó el alcance de la infiltración de la pared de la vejiga.¹³

Las técnicas de imagen actuales no permiten una puesta en escena exacta de la endometriosis ya que carecen de la resolución necesaria para visualizar pequeños implantes superficiales peritoneal y de ovario, y porque no son capaces de detectar la presencia o la importancia de las adherencias. Un papel clave que desempeña la IRM,

sin embargo, es para ayudar a visualizar puntos ciegos laparoscópicos, como el espacio retroperitoneal o lesiones oscurecidas por adherencias densas. Tanto el USG TV y la IMR resultan útiles en la evaluación de la recurrencia y respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad conocida. La detección temprana y la puesta en escena de la enfermedad son cruciales en el cáncer. Sin embargo, está abierto a la discusión si un enfoque similar se requiere para enfermedades benignas como la endometriosis. No hay absolutamente ninguna evidencia de que todas las pequeñas lesiones de endometriosis necesariamente progresen o adquieran un fenotipo invasivo destructivo. A pesar de que existen pruebas inequívocas de que las células del endometrio tienen un potencial invasor en ensayos de invasión *in vivo*,¹⁴ la endometriosis no invade el estroma ovárico, ni el tejido graso en el espacio retroperitoneal. La invasión no destructiva se observa en las estructuras con una pared fibromuscular o muscular. Sin embargo, parece factible que el grado de invasión está determinado principalmente por los cambios en el microambiente local, hemorragia intersticial, inflamación, y la posterior colonización por las células del endometrio. En términos clínicos, una pobre correlación se observa entre el tamaño de la lesión y los síntomas, por ejemplo, infertilidad y dolor pélvico. Por último, una paradoja quirúrgica revela que la cirugía es más eficaz en el dolor pélvico e infertilidad en la enfermedad grave en lugar de en la enfermedad leve. Este tipo de reflexiones cuestionan la suposición de que para poder gestionar los presuntos casos de endometriosis significa tener que necesariamente requieren de un procedimiento invasivo para la puesta en escena metódica y la ablación de las lesiones visibles, como el cáncer. En cambio, parece razonable iniciar tratamiento médico en pacientes con síntomas que han presentado pruebas de ultrasonido o IMR de la endometriosis, si esta es la opción de tratamiento preferida.

Marcadores Séricos de la Endometriosis

Un considerable interés se ha demostrado en el desarrollo de marcadores séricos para la endometriosis. Idealmente, estos marcadores deben mostrar las siguientes características: alta sensibilidad y especificidad, buen valor pronóstico, y una buena correlación entre los niveles séricos y la gravedad de la enfermedad. Estos marcadores no sólo podrían utilizarse para el diagnóstico de la endometriosis, sino también para vigilar la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento médico o quirúrgico. Los niveles de sangre periférica de la CA-125, la proteína placentaria-14 (glycodelin), y los anticuerpos

antiendometriales anti carbónicos anhidrasa han sido investigados por su potencial de diagnóstico en mujeres con endometriosis. En términos clínicos, CA-125, una glicoproteína de un elevado peso molecular, es el marcador sérico más utilizado de la endometriosis. Esta glicoproteína se expresa en todos los tejidos derivados del epitelio celómico embrionario, incluyendo endometrio, endocérvix, trompas de Falopio, peritoneo, pleura y pericardio.¹⁵ En los pacientes con endometriosis avanzada, el CA-125 se eleva predominantemente durante los primeros días del ciclo menstrual.¹⁶ Aunque las concentraciones séricas elevadas de CA-125 no son específicas para la endometriosis, se han asociado con muchos cánceres epiteliales y trastornos ginecológicos y no ginecológicos benignos tales como anexitis, pancreatitis, periodontitis, el embarazo y el síndrome de hiperestimulación ovárica. La combinación de la ecografía con los niveles plasmáticos de CA-125 no mejora la capacidad de predicción que la ecografía sola. Un informe reciente sugiere que los niveles séricos de IL-6, con un corte a nivel de 2 pg / mL, podría discriminar entre pacientes con y sin endometriosis.¹⁷ Asimismo, Matarese et al¹⁸ recientemente reportó un marcado aumento de los niveles de leptina en suero y líquido peritoneal de pacientes con endometriosis pélvica. Estos autores sugieren que las acciones pro-inflamatorias y neoangiogénicas de este derivado del adipocito de citoquina helicoidal puede contribuir a la patogénesis de la endometriosis. Los estudios de seguimiento no pudieron confirmar una asociación entre la presencia de endometriosis pélvica y las concentraciones de leptina sérica. Por lo tanto, estudios prospectivos más grandes son necesarios para determinar el potencial de diagnóstico de medición de los niveles de citoquinas inflamatorias que circulan en la endometriosis.

Transcriptómica y Análisis Proteómico en la Endometriosis

Varias metodologías clásicas, que incluyen la supresión de la hibridación sustractiva, pantalla diferencial o PCR de la transcriptasa inversa, han demostrado ser de gran alcance en la detección y caracterización de genes expresados diferencialmente. Sin embargo, nuevas tecnologías "ómicas" permiten el análisis simultáneo de la expresión de un gran número de genes y proteínas simultáneamente. Por ejemplo, transcriptómica es el estudio del transcriptoma, es decir, el conjunto de las transcripciones de ARN producidos por el genoma en un momento dado. Con este enfoque, podemos estudiar la expresión de todos los genes de una célula, tejido u organismo entre

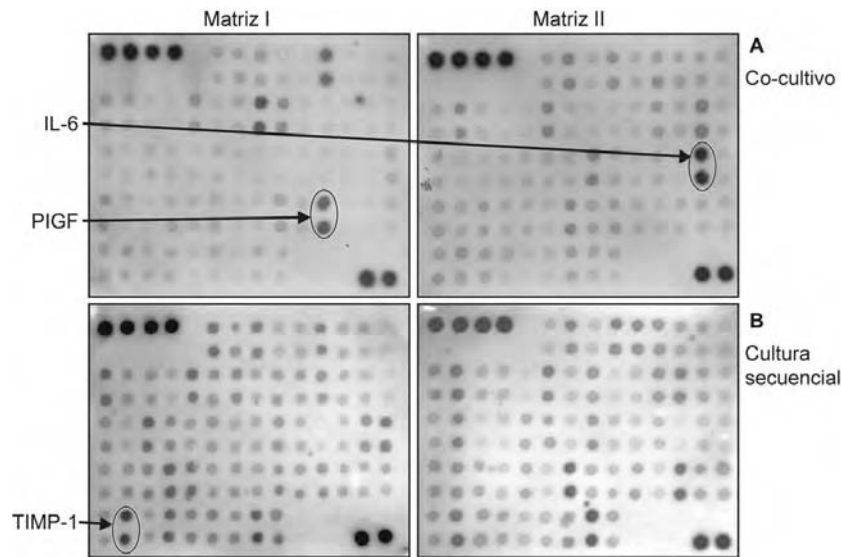


FIGURA 13-1: Las membranas de proteínas de matriz incluyendo 120 proteínas distribuidas en dos membranas (I y II) que muestra la abundancia de proteínas en situaciones de cultivo diferente. Cada par de puntos corresponde a un estudio de la proteína. La intensidad de puntos de proteínas se correlaciona con mayor abundancia de proteínas en el medio analizado. Se han demostrado claras diferencias en algunas proteínas (ver flechas y círculos). (A) Perfil de proteínas de co-medios de cultivo, (B) perfil de proteínas de los medios secuenciales.

dos situaciones, en nuestro caso, este sería el perfil de expresión genética de un endometrio endometriósico y el endometrio eutócico.

Con esta técnica, hemos caracterizado a la expresión de genes, familias de genes y vías de transducción de señal, por ejemplo, durante la ventana de implantación en el endometrio humano.¹⁹ Eyster et al²⁰ usaron todos los microarrays de cADN para la identificación de genes expresados diferencialmente entre el endometrio ectópico y eutócico, e informaron que la expresión de ocho genes de un total de 4.133 genes del microarray habían aumentado actualmente en los implantes de endometrio.

La proteómica se enfoca hacia el estudio global de toda la proteína presente en un momento dado de la célula / organismo (proteoma) mediante el uso de las tecnologías de separación y la identificación de proteínas a gran escala, y puede ser aplicada a muestras de tejido o fluido de cuerpo. El análisis del proteoma es ahora ampliamente aceptado como una tecnología complementaria a los perfiles genéticos y, juntas, estas dos áreas conducirán a una mejor comprensión de las enfermedades y el desarrollo de nuevos tratamientos en la medicina clínica. Las técnicas de proteómica se utilizan cada vez más en la investigación médica en un intento de identificar las proteínas que son marcadores biológicos potenciales de diversos estados de la enfermedad en la búsqueda de desarrollar una prueba de diagnóstico para la enfermedad, así como para mejorar

la comprensión de las vías específicas para la formación de la enfermedad. Arrays de proteínas con anticuerpos (**Figura 13-1**) también se están desarrollando como una nueva herramienta para la medición rápida de la expresión de proteínas, al igual que su uso en la investigación de la implantación humana.²¹ De esta manera, es posible escenificar miles de proteínas en contra de una muestra que, en el futuro, podría medir la expresión de múltiples proteínas para potencialmente revelar cambios en su regulación y expresión en estados de la enfermedad.

Clásicamente, la electroforesis bidimensional, basada en una combinación de enfoque isoelectrico y electroforesis de poliacrilamida, era el único método disponible para analizar el complemento de proteínas en una muestra con una alta resolución. La introducción de los chips de proteínas y espectrometría de masas ha facilitado mucho la identificación de proteínas (**Figura 13-2**). En particular, la desorción láser asistida por matriz y el tiempo de ionización de vuelo (MALDI) y la desorción láser de superficie mejorada y el tiempo de ionización de vuelo (SELDI) se utilizan cada vez más para el perfil de proteínas rápida. Al igual que con microarrays, estos perfiles proteicos pueden contener miles de puntos de datos, que a su vez requieren un bioanálisis sofisticado.

Un número de modelos animales, incluidos los babuinos, monos rhesus, las ratas y ratones, se han utilizado en el pasado para la investigación de la endometriosis.

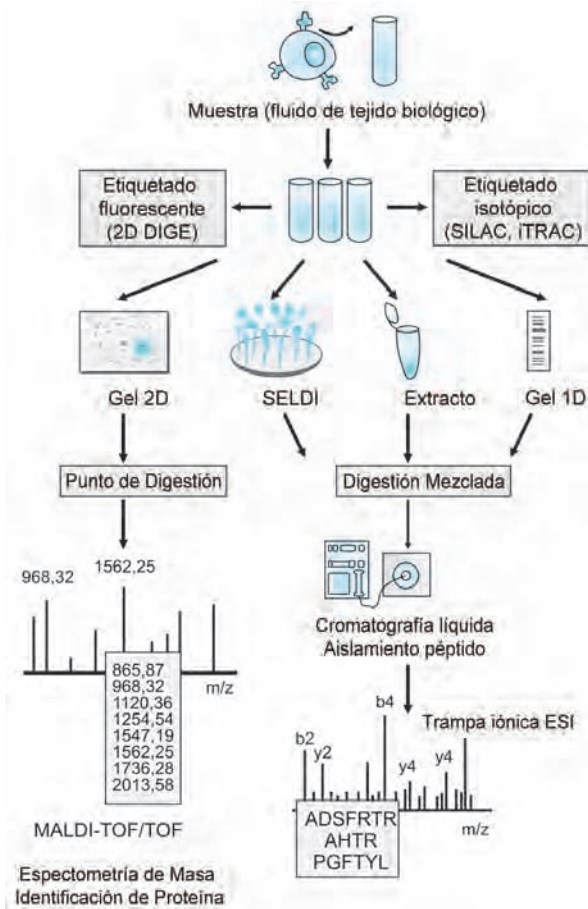


FIGURA 13-2: Diferentes estrategias para el análisis de proteómica. Las proteínas son extraídas de diferentes muestras y se separan mediante diferentes técnicas. En métodos basados en gel (a la izquierda) la separación se hace en dos gels bidimensionales (2D), teniendo en cuenta su punto isoeléctrico (PI), su masa molecular mediante la identificación, con “las huellas dactilares de los péptidos” por la masa spectromy MALDI (EM). Para el análisis cuantitativo diferencial entre dos muestras, los extractos se etiquetan con fluoróforos diferentes, separados en un gel único, y sus imágenes son analizadas (2D-DIGE). Estas proteínas que son expresadas diferencialmente son identificadas por MALDI-MS.

En los métodos basados en la separación cromatográfica (derecha), las proteínas son digeridas enzimáticamente (tripsina, por lo general) y la mezcla de péptidos está separada por HPLC (cromatografía líquida de alta presión). En general, los péptidos son analizados e identificados como aparecen en la columna de HPLC por electronebulización (ESI), junto a una trampa iónica. Para el análisis cuantitativo, las proteínas o péptidos podría ser previamente marcadas con diferentes isótopos estables como el SILAC o técnicas iTRAQ.

El inconveniente de la utilización de modelos animales es que muchas de las especies estudiadas no tienen ciclo menstrual, y sólo los primates desarrollan endometriosis espontáneamente.

Desde la década de 1990, la electroforesis bidimensional se ha utilizado para investigar las moléculas involucradas en la patogénesis de la endometriosis. Más recientemente, Tabibzadeh et al comparó la 2ND PAGE de la PF de mujeres con y sin endometriosis, sin embargo, los gels mostraron un número limitado de puntos de proteínas, y la identidad de la mayoría de los puntos de proteínas con una expresión anormal de la endometriosis no era determinada por espectrometría de masas, ni bien inmunotransferencia.²² En cambio, mostraron marcadas diferencias en la cantidad y tipo de las proteínas PF presentes en seis mujeres con endometriosis leve, seis mujeres con endometriosis severa, seis mujeres con infertilidad y sin endometriosis, y seis controles fértiles utilizando 2-DE. Las proteínas observadas en mujeres con infertilidad y sin endometriosis no difieren de las de controles sanos, y la endometriosis leve se asoció con sólo una leve reducción de las proteínas en el rango 35-40 kDa y pI 5.7-6.0 en comparación con los controles. En las mujeres con endometriosis severa, sin embargo, se observó una disminución más marcada en los puntos de la misma proteína, también con dos a cuatro veces superior a la suma de otras muchas proteínas vistas en la endometriosis severa en comparación con los controles.²² Con respecto a la literatura publicada, estas diferencias en las proteínas no se han caracterizado, y estos hallazgos no han progresado en el desarrollo de una prueba de diagnóstico de la endometriosis hasta la fecha. Sin embargo, este es sin duda un área con un potencial considerable que requiere la validación y la exploración de nuevos estudios.

Fowler et al²³ investigaron los efectos de la endometriosis en el proteoma del endometrio eutócico humano mediante 2D-PAGE y espectrometría de masas (**Figura 13-3**). Varias proteínas desregularizadas fueron identificadas, incluyendo chaperones moleculares, proteínas que participan en el estado redox celular, moléculas que participan en la formación y desglose de proteínas y de ADN, y las proteínas secretadas. En un estudio similar, Zhang et al²⁴, observaron una expresión anormal de las proteínas implicadas en el ciclo celular, la transducción de señales, y la función inmunológica. El estudio de Zhang et al, publicado en 2006, fue diseñado para buscar las proteínas específicas de la endometriosis usando 2-DE, Western blot, y la espectrometría de masas. Su primer objetivo era encontrar una diferencia en la manera en que de suero y proteínas de endometrio eutócico se expresaron en las mujeres con y sin endometriosis. Los autores también se interesaron en la búsqueda de las proteínas del endometrio, que fueron específicamente

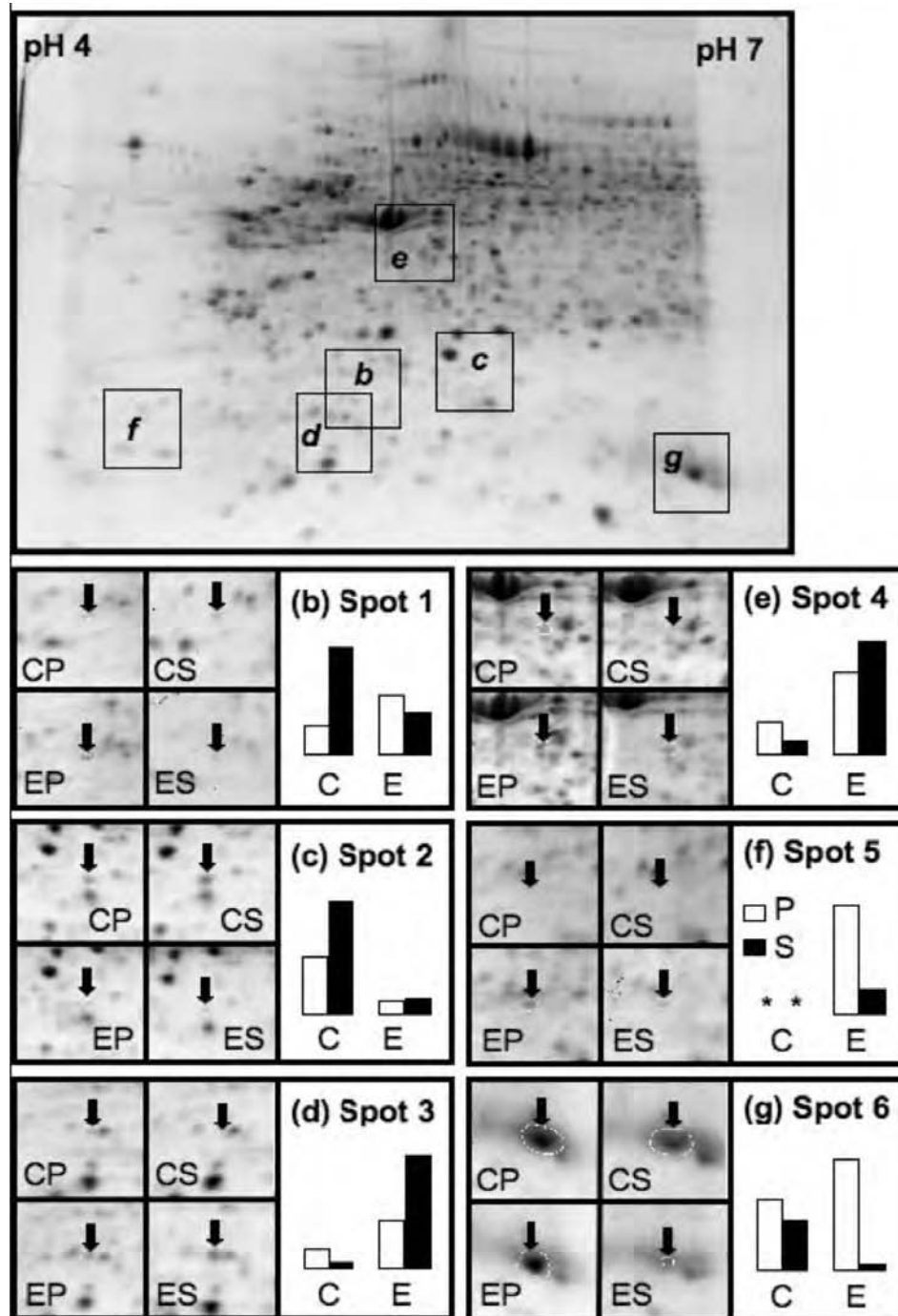


FIGURA 13-3: La endometriosis altera el patrón de cambios en los volúmenes de puntos de proteína eutócico endometriales entre las fases proliferativas y secretoras del ciclo menstrual, visualizado por 2-DE con un gradiente de pH 4-7: (a) representante de gel 2-D mostrando cajas zoom (b-g), destacando los puntos de proteínas con alteraciones relacionadas con la endometriosis en el patrón de cambios en los volúmenes de punto durante el ciclo menstrual. Histogramas muestran los volúmenes de puntos promedio durante las fases proliferativas (cajas abiertas, P) y de secreción (cajas cerradas, S) fases, que se separan en función de si las proteínas del endometrio de las mujeres se agruparon con endometriosis (E) o sin (C).

TABLA 13-1: Proteínas expresadas diferencialmente en suero de endometriosis y pacientes saludables

Punto No.	Expresión en Endometriosis	Expresión en normal	Cociente	Prot-Suiza accesión No.	pI	MW	Nombre de la Proteína
1	0.898	0.042	21.24	<i>O75459</i>	4.15	16,130	Proteína G antígeno familia B1 (Asociado con el gene prostático proteína 1)
2	0.275	0.026	10.58	<i>Q9GZN1</i>	4.92	45,810	Proteína 6 relacionada con actin
3	0.120	0.013	9.23	<i>P08174</i>	7.00	34,950	Complemento precursor del factor de decaimiento acelerado (antígeno CD55)
4	0.293	0.035	8.37	<i>Q16543</i>	5.17	44,470	Hsp90 co- chaperon Cdc37 (Hsp90 proteína chaperon sub-unidad kinase-targeting
5	5.028	1.299	3.87		3.62	81,820	?
6	0.673	0.220	3.06	<i>Q08477</i>	7.03	59,850	Citocromo P450 4F3
7	0.086	0.289	3.36	<i>P00915</i>	6.63	28,740	Anhidrasa Carbónica 1
8	0.481	2.990	6.22		3.35	52,740	?
9	0.066	0.373	5.65	<i>Q9UMQ3</i>	6.37	28,250	Proteínas homeobox BarH-como 2
10	0.098	0.419	4.28	<i>P53539</i>	4.78	35,930	Proteína fosB
11	0.370	0		<i>O95400</i>	4.49	37,650	Antígeno CD2 citoplasmática proteínas de enlace de la cola 2
12	0.493	0		<i>Q9Y2V7</i>	5.51	68,070	Conservadas oligoméricas componente del complejo de Golgi 6
13	0	1.17		<i>Q13316</i>	3.99	53,970	La dentina de la matriz fosfoproteína ácida 1

reconocidas por los sueros de pacientes con endometriosis (**Cuadro 13-1**). Los marcadores potenciales podrían conducir a nuevos métodos diagnósticos, terapéuticos y de pronóstico para manejar la endometriosis, y también puede mejorar nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos de la endometriosis. Los perfiles 2-DE eran muy similares entre seis muestras de suero de la endometriosis. Se calculó un mapa de electroforesis promedio de los sueros de la endometriosis comparando los mapas 2-DE de seis sueros de endometriosis, que incluye 237 puntos de proteínas. Del mismo modo, un mapa de la electroforesis en promedio de seis sueros normal también se determinó con 216 puntos de la proteína. Los patrones 2 - DE patrones de proteínas de los geles promedio de muestras de suero de mujeres con y sin endometriosis se compararon y puntos de proteínas diferentes fueron detectados con una diferencia que fue al menos tres veces. Tras el estudio proteómico comparativo, los autores encontraron 13 puntos de proteínas de suero correlacionadas con 11 proteínas conocidas. Estas 11 proteínas se correlacionaron con las 11 proteínas que se expresan de manera

diferente entre mujeres con y sin endometriosis. Si bien algunas de las proteínas emparejadas con una expresión diferente puede ser citoesqueleto, otras pueden ser las proteínas reguladoras del ciclo celular, la transducción de señales, o la función inmunológica. Dichas proteínas incluyen la familia del antígeno G proteína B1 proteína 6 actin-related, actinlike 7, anhidrasa 1, Dentin matrix acid fosfoproteína I, antígeno CD166, ciltina A1 entre otras.²⁴

La tecnología de chips de proteínas también se ha aplicado recientemente para estudiar la proteína expresada por el endometrio, tejido del endometrio, y el peritoneo normal, obtenido de las mujeres con y sin endometriosis.²⁵

Otro estudio reciente de Ametzazurra et al introduce otra fuente de ejemplo para estudiar la endometriosis. Utilizando el fluido endometrial de los diferentes estadios de las pacientes con endometriosis pudieron encontrar 31 proteínas con expresión diferencial entre la endometriosis y los controles. Entre ellas, fueron las proteínas relacionadas con la señalización celular, muerte celular y movimiento celular, procesos que pueden estar impli-

cados en la aparición y/o progresión de la enfermedad. De todas estas proteínas 14-3-3 y moesina fueron elegidas para validación Western Blot.²⁶

Por último, una nueva técnica emergente “omic” ha sido utilizada en diferentes ramas de la medicina para analizar las respuestas metabólicas a fármacos, cambios ambientales y las enfermedades. La metabolómica (o metabonómica) es una extensión de la genómica (relacionada con el ADN) y la proteómica (relacionada con las proteínas). Siguiendo los pasos de la genómica y la proteómica, la metabolómica pueden llevar a un descubrimiento de fármacos más eficaces y al tratamiento individualizado del paciente con drogas, entre otras cosas. En términos más técnicos, metabolómica es la medición cuantitativa de la respuesta metabólica multiparamétrica dinámica de los sistemas vivos a los estímulos fisiopatológicos o la modificación genética. En los próximos años, esta técnica podría resultar más útil en el estudio de la endometriosis o hacia los posibles tratamientos para esta enfermedad.

Conclusión

La imagenología y técnicas “ómicas” serán capaces de mejorar nuestra comprensión y la detección precoz de la endometriosis y la búsqueda de los futuros candidatos para el tratamiento de la endometriosis. Una vez que un gen / proteína, o un pequeño número de genes / proteínas, se hayan demostrado ser expresados diferencialmente en la endometriosis, el siguiente paso será la utilización de esta información en un intento de desarrollar una prueba de diagnóstico no invasivo para la endometriosis. Idealmente, esta prueba de diagnóstico debe mostrar una buena sensibilidad y especificidad, así como valores satisfactorios predictivos positivos y negativos para la detección de la endometriosis, y también deben ser rentables y fácilmente disponibles.

Referencias

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
2. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15:767-71.
3. Cullen TS. The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surg* 1920; 1: 215-83.
4. Brosens IA. Classification of endometriosis revisited. *Lancet* 1993; 341:630.
5. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68:585-96.
6. Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, Imaoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41:203-06.
7. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 1999; 210:739-45.
8. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65.
9. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034-08.
10. Ohba T, Mizutani H, Maeda T, Matsuura K, Okamura H. Evaluation of endometriosis in uterosacral ligaments by transrectal ultrasonography. *Hum Reprod* 1996; 11: 2014-17.
11. Chapron C, Liaras E, Fayet P, Hoeffel C, Fauconnier A, Viera M, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:204-08.
12. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, Shetty AN, Maximovich A, Hricak H. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1997; 17 :639-55.
13. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9:15-23.
14. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 1995; 346:1463-64.
15. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9:117-24.
16. Pittaway DE. Serum markers of endometrium and endometriosis. In: Diamond MP, Osteen KG, (Eds). *Endometrium and Endometriosis*. London: Blackwell Science; 1997;31-41.
17. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
18. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2483-87.
19. Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum Reprod Update*. 2007;13:77-86.
20. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:38-42.
21. Domínguez F, Gadea B, Esteban FJ, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Comparative protein-profile analysis of implanted versus non-implanted human blastocysts. *Hum Reprod*. 2008;23:1993-2000.
22. Tabibzadeh S, Becker JL, Parsons AK. Endometriosis is associated with alterations in the relative abundance of proteins and IL-10 in the peritoneal fluid. *Front Biosci*. 2003 1;8:70-78.
23. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics*. 2007;7:130-42.
24. Zhang H, Niu Y, Feng J, Guo H, Ye X, Cui H. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril*. 2006;86:274-82.
25. Kyama CM, T'Jampens D, Mihalyi A, Simsa P, Debrock S, Waelkens E, Landuyt B, Meuleman C, Fulop V, Mwenda JM, D'Hooghe TM. ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2006;86: 203-09.
26. Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simon L, Martínez M, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;1:1-12.

Sección **4**

**Relevancia Clínica
y
Opciones de
Tratamiento**

Capítulo 14

La Endometriosis en los Adolescentes

Introducción

La dismenorrea y dolor pélvico son quejas frecuentes entre las adolescentes. Después de una evaluación, los NSAIDs y la terapia hormonal (cíclica o continua) son el tratamiento de primera línea para el dolor pélvico en las adolescentes. Para aquellas que el dolor es refractario a la terapia médica, la endometriosis debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial. Mientras que la endometriosis se asocia frecuentemente con dolor pélvico cíclico en los adultos, puede manifestarse como dolor pélvico cíclico o acíclico en las adolescentes. Este dolor puede obstaculizar o limitar la participación en actividades sociales y / o equipos deportivos, y puede conducir a la ausencia frecuente o prolongada de la escuela. A pesar de que previamente se había supuesto que la endometriosis se presentaba sólo después de años de la menstruación, se han notificado casos de la enfermedad antes de la menarquía¹⁻³ y uno y cinco meses después de la menarquía.^{4,5}

La endometriosis es la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina y de la musculatura uterina. Si bien los implantes de endometrio ectópico se encuentran más comúnmente en la pelvis, éstos pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo. El dolor pélvico crónico es típicamente definido como de 3-6 meses de dolor, y tiene una prevalencia del 3,8% en mujeres de entre 15 y 73.⁶ La endometriosis es la patología más común en las adolescentes con dolor pélvico crónico, y ha sido reportada en 25-38% de las adolescentes con dolor pélvico crónico.^{7,8} La prevalencia de la endometriosis en las adolescentes sometidas a laparoscopia para el dolor pélvico refractario al tratamiento médico ha sido reportada de 50 a 70%.⁹⁻¹¹ Nuestra experiencia con las tasas de diagnóstico de la endometriosis en el momento de la laparoscopia sugieren que con la agudeza visual que

ofrecen los avances en la tecnología laparoscópica, y un cirujano con experiencia en la identificación intraoperatoria de lesiones de endometriosis, la prevalencia puede ser aún mayor.

Debido a que muchos proveedores (incluidos los pediatras, médicos de familia, enfermeras y obstetras) pueden no ser conscientes de los síntomas de la endometriosis en mujeres jóvenes, a menudo hay un tiempo considerable entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico. Datos de la Asociación de Endometriosis han demostrado que la demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico real de la enfermedad fue 9,28 años.¹² Las consecuencias del retraso en el diagnóstico son físicas, emocionales y sociales.¹³ La endometriosis es conocida por ser una enfermedad progresiva, y el retraso en el diagnóstico quirúrgico se ha demostrado que se asocia con enfermedad avanzada en el momento de la cirugía.¹⁴ Además, la endometriosis se ha demostrado que coloca una carga económica considerable para los pacientes y la sociedad.¹⁵ En este capítulo, esperamos aumentar el conocimiento de la presentación típica de la endometriosis en adolescentes, proporcionará a los proveedores de salud con un enfoque diagnóstico y terapéutico directo, y de este modo, facilitar el diagnóstico precoz y la intervención. El diagnóstico precoz y la intervención son fundamentales para mejorar los efectos a largo plazo de la endometriosis (dolor y sufrimiento, las masas y la infertilidad), reduciendo la carga económica a largo plazo de la enfermedad avanzada, y mejorar la calidad de vida de las mujeres jóvenes afectadas.

Patogénesis de la Endometriosis

La observación de que están afectados el 6,9% de los parientes en primer grado de mujeres de pacientes con endometriosis, frente al 1% de los parientes de controles,

sugiere que puede haber una predisposición genética al desarrollo de la endometriosis.¹⁶ Muchas teorías se han propuesto para explicar la etiología de la endometriosis, el origen de la enfermedad es probablemente multifactorial, y ninguna teoría puede dar cuenta de todas las presentaciones.

En 1909, Meyer propone que la cavidad (peritoneal) celómica contiene células indiferenciadas, o células capaces de desdiferenciar en el tejido endometrial.¹⁷ Esto también se llama la teoría de la metaplasia celómica, y puede ayudar a explicar la presencia de la endometriosis en mujeres premenárgicas con algún desarrollo de los senos.¹⁻³

En 1927, Sampson propone que el tejido endometrial se siembra en la pelvis a través de la menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio.¹⁸ La evidencia que apoya esta teoría incluye:

1. La endometriosis es más común en la parte dependiente de la pelvis.
2. Las anomalías obstructivas del tracto genital de la mujer que aumentan el flujo retrógrado se han asociado con la endometriosis en la población adolescente.^{5,19,20}
3. La reparación de anomalías obstructivas del tracto reproductivo se ha asociado con la resolución de la endometriosis.²⁰

En 1924, Halban propone que la endometriosis puede propagarse a través de los canales linfáticos y vasculares. Esta teoría ayuda a explicar la endometriosis en lugares alejados de la pelvis, como el pulmón, cerebro y piel. La teoría más reciente propuesta, la teoría de la inmunidad celular, postula que la inmunidad celular deficiente permite la proliferación de tejido endometrial.²²⁻²⁴

Diagnóstico de la Endometriosis

Evaluación de Dolor Pélvico

La endometriosis en mujeres adultas puede presentarse como dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia, infertilidad o masa pélvica compleja. En los adolescentes, la endometriosis intestinal puede presentar más prominentemente síntomas (dolor en el recto, estreñimiento, defecación dolorosa que puede ser cíclica, sangrado rectal) y vejiga urinaria (disuria, urgencia, hematuria); el dolor pélvico puede ser tanto cíclico y acíclico.¹¹ Los endometriomas ováricos y la infertilidad son raros en las adolescentes.

Hemos desarrollado un algoritmo para la evaluación de los adolescentes con sospecha de endometriosis (**Figura 14-1**).²⁵⁻²⁶ Este algoritmo ha sido adaptado por

el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para la Opinión del Comité en la Endometriosis de los Adolescentes.²⁷

Historia

Una historia completa es un componente clave de la evaluación inicial de un adolescente con dolor pélvico. Las preguntas que deben ser abordadas por la historia inicial incluyen:

1. Características del dolor, incluyendo la ubicación, el inicio, la magnitud, el tiempo, la calidad, la radiación, los factores desencadenantes, factores de alivio, y la duración.
2. Los síntomas asociados, como disuria, frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, / dolor de espalda dolor músculo esquelético, y los cambios en los hábitos intestinales.
3. Antecedentes médicos y quirúrgicos anteriores, con especial atención a los síntomas sospechosos para, diagnóstico o tratamiento de: la endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, gastrointestinal y las condiciones genitourinarias, infecciones, las enfermedades musculoesqueléticas, las condiciones de psiquiatría. Las pacientes también deben ser consultadas previamente acerca de pruebas de diagnóstico o tratamientos para el dolor.
4. Historia menstrual, anticonceptiva, sexual y ginecológica.
5. Los antecedentes familiares de la endometriosis y otras condiciones clínicas relevantes.
6. El dolor interfiere con las actividades diarias?²⁸

Como se describió anteriormente, una historia familiar de endometriosis, especialmente en parientes de primer grado, se correlaciona con una probabilidad más alta de la endometriosis en la paciente.¹⁶ Una historia de abuso sexual o maltrato físico también puede estar asociada con dolor pélvico crónico,²⁹ pero no debe impedir una evaluación adicional. El paciente debe mantener una documentación de frecuencia diaria de dolor y el carácter de dolor, y su relación con el intestino o función de la vejiga. Las quejas de dificultades para participar en las actividades normales, faltar a la escuela o evitar actividades extracurriculares y / o sociales a causa del dolor indica que la intervención es apropiada.

La Normalización de los Síntomas y Retraso en el Diagnóstico

Es muy común para los adolescentes y los médicos de familia "normalizar los síntomas", que puede conducir a un retraso en el diagnóstico, y puede dañar el vínculo

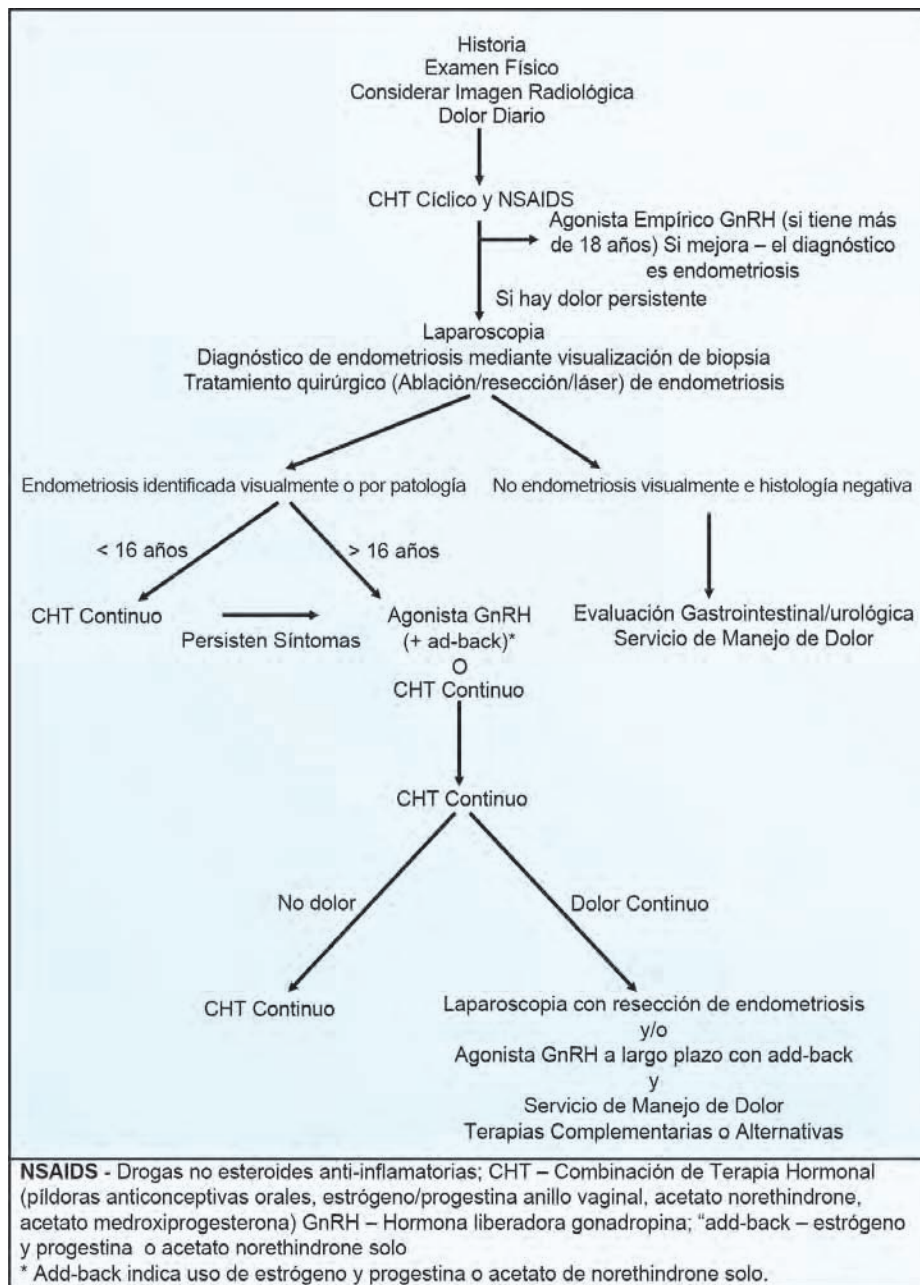


FIGURA 14-1: Protocolo para la evaluación y el tratamiento del Dolor Pélvico de endometriosis de los Adolescentes. (Adaptado de Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Endometriosis en la Adolescencia: diagnóstico y tratamiento. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16: S3-S11).

terapéutico entre médico y paciente. Ballard et al realizaron un estudio cualitativo de las experiencias de las mujeres llegando a un diagnóstico de la endometriosis en el Reino Unido, y encontró que la normalización de los síntomas en las mujeres y los médicos de familia, así como la supresión de los síntomas a través de las hormonas, los llevó a un retraso significativo en el diagnóstico.¹³ Este estudio encontró que las mujeres sufrían en nivel físico, emocional, y social, cuando se retrasa el diagnóstico. Se

beneficiaron de ser diagnosticadas con endometriosis, en que el diagnóstico les proporcionó un lenguaje con el que debatir su situación, les ofreció las estrategias de gestión específicas para su condición, siempre con la seguridad de que sus síntomas no se debieron al cáncer, y legitimizaron las ausencias laborales y las dificultades para las obligaciones sociales. Además, el diagnóstico también facilitó el acceso de las mujeres a la ayuda social. Datos de Nueva Zelanda y el Reino Unido sugieren que

las mujeres con dolor pélvico crónico no están satisfechas con sus interacciones con los médicos y sus experiencias de interfaz con el sistema de atención de salud.^{30,31} Los pacientes reportan dificultades en la comunicación con sus médicos, una explicación/ información insuficiente suministrada, seguridad insuficiente, y el tratamiento inadecuado de su dolor. En ambos estudios, las mujeres informaron de que los médicos niegan su propia experiencia del dolor, y que a menudo se sentían despedidos. Los datos de un registro de investigaciones de 4000 mujeres con endometriosis compilados por la Asociación de Endometriosis encontró que el 47% de las mujeres con endometriosis fue al médico cinco o más veces antes de ser diagnosticadas o referidas.¹² Las mujeres que tuvieron inicio de los síntomas antes de los 15 años eran más propensas a ver más médicos (promedio 4,2) antes de ser diagnosticado la endometriosis. Los datos de este registro indican que la demora promedio entre primeros síntomas y el diagnóstico de enfermedad fue de 9,28 años (4,67 años en promedio las mujeres con síntomas antes de acudir al médico, y los médicos de un promedio de 4,61 años para diagnosticar después de la presentación de las mujeres). Las mujeres cuyo diagnóstico se retrasó fueron significativamente más propensas a tener una histerectomía posterior.

Examen Físico

Aunque importante, el examen pélvico ginecológico no debe ser la piedra angular de la evaluación del dolor pélvico y la dismenorrea persistente de las adolescentes. En las adolescentes que no son sexualmente activas, un examen recto abdominal para evaluar la existencia de anomalías congénitas pueden ser mejor tolerados que el tradicional examen pélvico bimanual. Además, un Q-tip puede ser insertado en la vagina para excluir anomalías congénitas obstructivas o parcialmente obstructivas. Anomalías del tracto genital están presentes en aproximadamente el 5% de las pacientes con endometriosis.²⁷ Si un examen bimanual es posible, es importante tener en cuenta que, a diferencia de los adultos, los adolescentes rara vez tienen nódulos útero sacros, y que el ensanchamiento de los anexos con el endometrioma también es poco común en las adolescentes.

Examen Radiológico

Un ultrasonido pélvico también se debe realizar para completar el examen físico a menudo limitado, lo que puede ayudar a determinar si una masa pélvica o anomalía estructural está presente. El ultrasonido también puede ayudar en la identificación de otras causas de

dolor pélvico incluyendo quistes de ovario, torsión, y los tumores. La tomografía con contraste, ayuda a descartar una apendicitis como fuente de dolor pélvico agudo, pero por lo demás no suele revelar y no forma parte de la evaluación del nivel de sospecha de endometriosis. La IRM es una modalidad excelente para la evaluación de las anomalías del aparato genital, pero es cara. La IRM se ha demostrado que tiene poca sensibilidad para detectar lesiones peritoneales y para la representación de endometriosis.³²⁻³⁴

Evaluación de Laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se pueden ordenar incluyen:

1. Hemograma completo y Velocidad de eritrosedimentación, para evaluar el proceso inflamatorio agudo o crónico.
2. Análisis de orina y cultivo de orina para investigar el dolor con un componente del tracto urinario.
3. La prueba de embarazo y pruebas de gonorrea y clamidia, cuando sea apropiado.

Tratamiento

Iniciar Tratamiento Empírico

Si la evaluación inicial sugiere una fuente no ginecológica aguda de dolor tales como la dismenorrea primaria o la endometriosis, una prueba de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) es recomendada. Si es posible, los NSAIDs deben iniciarse antes del inicio previsto de dolor severo. Los NSAIDs pueden utilizarse solos o en combinación con una dosis baja de anticonceptivos orales (OCP) para suprimir la estimulación hormonal asociada con la ovulación, y para disminuir el flujo menstrual. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda una prueba de 3 meses de los NSAIDs y los OCP cíclico; si el dolor no se resuelve en este momento, es necesaria otra evaluación para determinar si la endometriosis es la etiología del dolor.²⁷ Si el dolor persiste después de 3 meses de los OCP cíclico, es razonable ofrecer al paciente la laparoscopia para descartar endometriosis. Los datos recogidos en la década de 1990 encontraron que el 69% de los adolescentes con dolor pélvico que no respondían al tratamiento médico convencional tenía endometriosis en la laparoscopia.¹¹ Dado a los avances en la resolución óptica en laparoscopia, la tasa de identificación de la endometriosis en el momento de la cirugía es probable que ahora sea mucho mayor.

También es razonable, para aquellos pacientes que tienen 18 años de edad y desean evitar la cirugía, ofrecer

un ensayo de la terapia empírica agonista de la GnRH. Leuprolide depot empírico se ha utilizado con éxito en mujeres adultas con dolor pélvico crónico y endometriosis sospechosa.^{28,35} Si el dolor responde a la terapia con agonistas de la GnRH, la endometriosis puede ser presuntamente diagnosticada. En el Hospital de Niños de Boston, no abogamos por el uso empírico de agonista de la GnRH con la terapia para los menores de 18 años de edad, debido a la preocupación por los efectos del agonista de la GnRH en la densidad ósea.³⁶ ACOG no avala el uso de la terapia empírica agonista de la GnRH para el tratamiento de la supuesta endometriosis para las mujeres jóvenes menores de 18 años.²⁷ Para todas las mujeres jóvenes cuyo dolor persiste después de la terapia con agonistas de la GnRH, la laparoscopia debe llevarse a cabo para el diagnóstico visual.

Laparoscopia

Cuando las pacientes fallan la terapia empírica, un diagnóstico definitivo debe establecerse antes de continuar con el tratamiento.²⁷ La laparoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de la endometriosis. Si un ginecólogo va a realizar la laparoscopia, él o ella deben tener experiencia operando a los pacientes en el rango de edad en cuestión, y por lo tanto estar en una posición para llevar a cabo no sólo el diagnóstico sino la laparoscopia terapéutica. De lo contrario, es conveniente referir adolescentes con endometriosis a un ginecólogo pediátrico o un cirujano pediátrico para un procedimiento de diagnóstico y tratamiento combinado, para evitar poner al paciente en riesgo indebido de dos administraciones de la anestesia. Consideración cosmética es especialmente importante en pacientes jóvenes. Le recomendamos que coloque un trocar de laparoscopia a través de una incisión de 5 mm vertical directamente en el ombligo, con puertos adicionales operativos situados simétricamente 1 a 2 cm por encima de la sínfisis púbica, para minimizar las cicatrices visibles.

Los implantes endometriósicos en las adolescentes son comúnmente claros, rojo y blanco, como se describen en la Clasificación de la endometriosis revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM).³⁷ Hay algunas pruebas de que la endometriosis puede tener una apariencia ligeramente diferente en las adolescentes en el momento de la laparoscopia en comparación con los adultos. Las ventanas peritoneales Alan-Masters son más comunes en los adolescentes que en adultos, y son diagnóstico de endometriosis. Las lesiones endometriósicas pueden ser sutiles, apareciendo como vesículas peritoneales claras brillantes. Estas lesiones de endometriosis

claras puede ser mejor visualizadas a través de un medio líquido como la solución salina, lo que se puede aspirar después de que las lesiones han sido identificadas para facilitar la fulguración.³⁸ Una serie que compara a la aparición de lesiones de endometriosis en los adolescentes a las que se encuentran en los adultos llegó a la conclusión de que las lesiones llama roja fueron más comunes en las adolescentes, mientras que en lesiones polvo quemado (que pueden representar mayores implantes) fueron más comunes en los adultos.³⁹ Hay algunas pruebas que sugieren que lesiones claras y rojas puede ser más dolorosas que otras lesiones de endometriosis.⁴⁰

La ablación de las lesiones del endometrio utilizando electrocauterio, endocoagulación, o láser se debe realizar en el momento de la laparoscopia diagnóstica.⁴¹ Un estudio aleatorio y controlado de 24 pacientes con estadio I o II de la endometriosis demostró que la destrucción de las lesiones de endometriosis es tan eficaz como la escisión para el alivio del dolor pélvico.⁴² Lisis de adherencias también se deben realizar en el momento de la cirugía, y se puede realizar con electrocauterio y tijeras. Mientras los endometriomas son raros en las adolescentes, si se detectan grandes quistes ováricos, la cistectomía se debe realizar, teniendo cuidado de conservar el tejido ovárico. La reducción del dolor de la endometriosis se observó en el 38 y el 100% de las mujeres adultas después del tratamiento quirúrgico.^{43,44} Estudios similares no se han realizado en las adolescentes.

La estadificación se debe realizar en el momento de la laparoscopia, según la Clasificación ASRM revisada de la endometriosis, para facilitar la comparación, si se realiza la cirugía futura.³⁷ Si no hay pruebas de la endometriosis en el momento de la laparoscopia, una biopsia cul-de-sac se puede realizar para descartar la presencia de la enfermedad microscópica. La evidencia sobre la utilidad de las biopsias dirigidas no es concluyente, una baja prevalencia de la endometriosis microscópica (1 de cada 55 pacientes) se encontró en un estudio,⁴⁵ mientras que otro informó una tasa del 6% de la endometriosis microscópica en la biopsia de los ligamentos útero sacros en pacientes sin evidencia bruta de la endometriosis.⁴⁶ Ambos estudios fueron realizados en adultos. Nuestra experiencia en el Hospital de Niños de Boston sugiere una prevalencia del 3% de la endometriosis microscópica en los adolescentes con una pelvis prácticamente normal.¹¹ Es importante tener en cuenta para el asesoramiento postoperatorio que la extensión de la enfermedad no se correlaciona con la gravedad de los síntomas.⁴⁷

Tratamiento de Endometriosis Comprobada Laparoscópicamente

Manejo Médico

La ablación quirúrgica o resección de hecho no es tratamiento adecuado para la endometriosis; la enfermedad microscópica residual puede permanecer, y debe ser suprimida con el tratamiento médico.²⁸ El regreso de los síntomas hasta en un 50% de las mujeres adultas que sólo reciben tratamiento quirúrgico está bien documentado.^{28,44,49,50} Las adolescentes con endometriosis confirmada por laparoscopia deben recibir tratamiento médico hasta que la maternidad sea completada o la fertilidad ya no sea deseada.²⁷ El objetivo del tratamiento es maximizar el alivio del dolor y promover la participación en la escuela, actividades sociales y deportivas. Supresión de la ovulación con los OCP continua o los agonistas de la GnRH es el método más eficaz para lograr el control del dolor. Además, la terapia hormonal continua (supresión de la menstruación) tiene el potencial de prevenir o retardar la progresión de la enfermedad mediante la inhibición de la ovulación y la inducción de decidualización y atrofia posterior del tejido endometrial.^{50,51} Si bien numerosas opciones para el tratamiento médico de la endometriosis se han descrito,^{9,25} en el Hospital de Niños de Boston, los OCP continuos para la supresión de la menstruación son generalmente el tratamiento de primera línea. Si el dolor persiste en los OCP continuos y el paciente tiene 16 años o más, los agonistas de GnRH con la terapia add-back son una excelente opción.⁵² Agonista de la GnRH con la terapia add-back no se utiliza rutinariamente para los menores de 16 años de edad, debido al potencial de agonista de GnRH de influir negativamente en la formación de los huesos normales y disminución de la densidad ósea.

Píldoras Contraceptivas Orales

La terapia hormonal continua es normalmente bien tolerada, y parece ser segura y eficaz,^{51,53} aunque los datos de utilización a largo plazo son insuficientes. En la elección de una píldora hormonal, una progestina dominante monofásica-OCP induce amenorrea más eficazmente. Es importante recalcar a las pacientes la importancia de tomar la píldora exactamente a la misma hora cada día. Los pacientes pueden esperar un promedio de 4 eventos de sangrado por año. Si el sangrado irregular de más de cuatro veces al año persiste, una interrupción se puede hacer a una píldora progestina dominante monofásica diferente. Nuva Ring también se puede utilizar de forma continua (es decir, sustituir el anillo cada 3 semanas) para lograr la anovulación y amenorrea.

Terapia Agonista GnRH

Si un paciente es incapaz de lograr un grado aceptable de controlar el dolor o continúa teniendo sangrado intolerable con la combinación OCP y desea proseguir con la terapia con agonistas de la GnRH, que suele prescribir acetato de leuprolide depot 11.25 mg intramuscular cada 3 meses. Después de 2 dosis, más del 90% de las pacientes se convertirán en amenorreicas.⁵⁴ Después de 6 meses de tratamiento, el paciente puede decidir si se desea volver a la combinación continua de los OCP o Nuva Ring, o continuar con el agonista de la GnRH con la terapia add-back. Si el paciente desea continuar con el agonista de la GnRH, una línea de base de evaluación de la densidad ósea se debe obtener después de los primeros 6-9 meses de tratamiento y, si es normal, se repite cada 2 años, mientras que el paciente se mantiene en la terapia con agonistas de la GnRH. Las pacientes son instruidas para tomar 1.200 mg de calcio y vitamina D al día, además de su terapia add-back. La preservación de la densidad ósea en el contexto de largo plazo del uso de agonistas de la GnRH, en relación con volver a agregar la terapia, el calcio y vitamina D, se ha documentado en la literatura.⁵⁵

Nafarelina es una alternativa del agonista de la GnRH, la dosificación es una inhalación dos veces al día por vía intranasal. Sin embargo, el cumplimiento de un aerosol nasal suele ser imprevisible en la población adolescente. Los efectos secundarios más comunes de la terapia con agonistas de la GnRH que afectan a la población adolescente incluyen sofocos, dolor de cabeza y dificultad para dormir. La utilización de la terapia add-back puede ayudar a aliviar estos efectos secundarios, sin reducir la eficacia, siempre que el agregar un nuevo régimen no incluye las dosis elevadas de estrógeno. Las opciones para la terapia add-back extrapoladas a la literatura acerca de la población adulta incluyen acetato de noretindrona (5 mg diarios), o estrógenos equinos conjugados (0,625 mg), más acetato de noretindrona (5 mg) o acetato de medroxiprogesterona (5 mg) al día.^{57,58} La terapia add-back de acetato de norethindone se asocia con una mayor satisfacción del paciente en comparación con otros regímenes.⁵⁷

Progestágenos

Hay datos contradictorios sobre la eficacia de los progestágenos en el tratamiento de la endometriosis.^{59,60} Regímenes incluyen acetato de noretindrona 15 mg al día, el acetato de medroxiprogesterona (MPA) 30-50 mg por vía oral diariamente, o en el depósito de AMP de 150 mg por vía intramuscular cada 1-3 meses.⁵⁹⁻⁶¹ Las altas dosis de progesterona para suprimir la ovulación no son bien toleradas.⁶² Los efectos secundarios más comunes en los

adolescentes incluyen el aumento de peso, hinchazón abdominal, acné, dolores de cabeza, retención de líquidos, labilidad emocional, y la menstruación irregular. Debido al pobre perfil de efectos secundarios, el tratamiento solo de progestina está reservado para aquellos que no pueden tolerar la terapia hormonal combinada continua, o tienen contraindicación para su uso. Es aconsejable comenzar la terapia con progestina oral antes de iniciar la inyección intramuscular de manera que los efectos secundarios pueden ser identificados y el tratamiento puede ser interrumpido si es necesario. La utilización a largo plazo de depósito de MPA se ha demostrado que causa una disminución en la densidad ósea, por lo que el seguimiento de la densidad ósea en pacientes con este régimen se aconseja.^{63,64}

Danazol

El danazol es un derivado de la 17- α -etnil testosterona. Múltiples estudios han documentado su eficacia en el tratamiento de la endometriosis equivalente a una variedad de agonistas de la GnRH.⁶⁵⁻⁷⁰ A pesar de la eficacia probada de danazol en el tratamiento de la endometriosis, no prescribimos éste a las adolescentes, debido a su perfil de efectos secundarios inaceptables. Los importantes efectos secundarios androgénicos son debidos al aumento de la testosterona libre. En una serie de 220 pacientes en tratamiento con danazol, las quejas comunes incluyeron el aumento de peso, depresión, calambres musculares, disminución del tamaño de los senos, enrojecimiento, piel y pelo graso, acné, hirsutismo, irreversible engrosamiento de la voz y la erupción cutánea.⁷¹ De hecho, el 7% de las pacientes en esta serie suspendieron el fármaco debido a los efectos secundarios intolerables. Las pacientes que utilizan agonistas de la GnRH informan de una mejor calidad de vida que los pacientes que utilizan el danazol.⁷² Además, el danazol se asocia con un perfil metabólico desfavorable incluyendo la disminución de lipoproteínas de alta densidad de colesterol y aumento de resistencia a la insulina.

Puntos Clave

1. Evaluación del dolor pélvico crónico en adolescentes debe comenzar con una historia clínica completa y un examen físico, un diario del dolor, un ultrasonido pélvico, y también puede incluir una evaluación de laboratorio.
2. El tratamiento empírico de dolor pélvico y la dismenorrea en adolescentes incluye una prueba de 3 meses de antiinflamatorios no esteroideos y agentes cíclicos de anticonceptivos orales.
3. El diagnóstico definitivo de endometriosis adolescente se realiza por laparoscopia. Sesenta y nueve por ciento de las adolescentes con dolor pélvico crónico tendrán lesiones de endometriosis en el momento de la laparoscopia.
4. En las adolescentes, la aparición laparoscópica de la endometriosis puede ser sutil, con lesiones de llama roja, brillante, vesículas claras peritoneales y ventanas peritoneales.
5. El tratamiento quirúrgico consiste en el diagnóstico de la endometriosis y la destrucción o la ablación de las lesiones.
6. El manejo médico de la endometriosis en adolescentes después de un diagnóstico definitivo incluye la supresión hormonal continua utilizando anticonceptivos orales continuos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, u otros medicamentos. El tratamiento médico debe continuar hasta el momento en que la fecundidad sea deseada, y entre los embarazos, siempre que la fecundidad sea deseada.
7. Estudios de seguimiento a largo plazo de las adolescentes con endometriosis son necesarios para determinar si la intervención temprana mejora la calidad de vida y futuros resultados reproductivos.

References

1. Laufer MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74: S15.
2. Marsh E, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated reproductive anomaly. *Fertil Steril* 2005; 83:758-60.
3. Batt RE, Mitwally MF. Endometriosis from the larche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:337.
4. Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaike T, et al. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181: 385.
5. Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979; 14:65.
6. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. Prevalence and incidence in primary care of chronic pelvic pain in women: Evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1149.
7. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, et al. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med* 1989; 34:827.
8. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D, et al. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26:76.
9. Laufer MR, Goldstein DP. "Gynecological pain: Dysmenorrhea, acute and chronic pelvic pain, endometriosis, and premenstrual syndrome." In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and Adolescent Gynecology* (Fifth Edition), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishing Company, 2005;417-76.
10. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: The Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9:125-28.
11. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent women with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199-202.
12. Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: Comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:S21-S26.
13. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296-1301.

14. Matsuzaki S, Cainis M, et al. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1314-16.
15. Gao X, Outley J, et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1561-72.
16. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-31.
17. Meyer R. Über entzündliche neterope epithelwucherungen im weiblichen Genetalgebiet und über eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Darmepithel. *Virch Arch Pathol Anat* 1909;195:487.
18. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
19. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG. Teenage endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:973-80.
20. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 39-43.
21. Halban J. Hysteroadenosis metastica. *Wien Klin Wochenschr* 1924;37:1205-28.
22. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70:115.
23. Dmowski W, Braun d, Gebel H. Endometriosis: Genetic and immunologic aspects. *Prog Clin Biol Res* 1990; 323:99-122.
24. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223.
25. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. *J Reprod Med* 1999; 44:751-58.
26. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: Diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:3-11.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 310. *Obstet Gynecol* 2005;105:921-27.
28. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961.
29. Walling MK, Reiter RC, et al. Abuse history and chronic pain in women: I. prevalences of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol* 1994; 84:193-99.
30. Grace VM. Problems of communication, diagnosis and treatment experienced by women using the New Zealand health services for chronic pelvic pain: a quantitative analysis. *Health Care Women Int* 1995; 16:521-35.
31. Price J, Farmer G, Harris J, Hope T, Kennedy S, Mayou R. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG* 2006; 113: 446-52.
32. Stratton P, Winkel C, Premkmar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79:1078.
33. Tanaka YO, Itai Y, Anno J, et al. MR staging of pelvic endometriosis: role of fat suppression T1-weighted images. *Radiat Med* 1996; 14:111.
34. Ha HK, Lim YT, Kim HS, et al. Diagnosis of pelvic endometriosis fat-suppressed T1-weighted vs conventional MR images. *Am J Roentgenol* 1994; 163:127.
35. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999; 93:51.
36. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis, and treatment. *J Reprod Med* 1999; 44: 751.
37. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817.
38. Laufer MR. Identification of clear vesicular lesions of atypical endometriosis: a new technique. *Fertil Steril* 1997; 68: 739.
39. Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 1993; 14:362.
40. Demco L. Mapping the source and character of pain due to endometriosis by patient-assisted laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:241.
41. Cook AS, Rock JA. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55:663-749.
42. Wright J, Lotfallah H, Jones K. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:1830-36.
43. Redwine DB. Treatment of endometriosis-associated pain. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1993; 3:697.
44. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696.
45. Redwine DB, Yocom LB. A serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54:648.
46. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, et al. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 53:984.
47. Fedele L, Parazzini F, et al. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53:155-58.
48. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991; 56:628.
49. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070.
50. Kistner RW. Treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones. *Fertil Steril* 1959; 10:539.
51. Vercellini P, Frontino G, DeGiorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560.
52. Lubianca JN, Gordon CM, Laufer MR. "Add-back" therapy for endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1998; 43:164.
53. Miller L, Nottter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 771.
54. Barbieri RL. Treatment of endometriosis with the GnRH agonists. In *Gonadotropin Releasing Hormone Analogs: Applications in Gynecology*. Edited by Barbieri RL, Friedman AJ. New York: Elsevier Science 1991;63-76.
55. DiVasta A, Laufer MR, Gordon C. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:293-97.
56. Hornstein MD, Surre ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depo and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group Obstet Gynecol* 1998; 91:16.
57. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99:709.
58. Kiesel L, Schweppe KW, Sillem M, Siebzehnruhl E. Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results? *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103 Suppl 14: 15.
59. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976; 47:265.
60. Luciano AA, Turksoy N, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:323.
61. Vercellini P, DeGiorgio, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:396.
62. Ballweg ML. Tips on treating teens with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:327.
63. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depo-medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671.
64. Berenson AB, Radecki C, Grady JJ. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 576.
65. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide acetate versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis: a multicenter, double-blind randomized clinical trial. II. assessment of safety. The Lupron Endometriosis Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:26-33.
66. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol* 1993; 82:198-205.
67. Nafarelin for endometriosis: a largescale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1 year followup. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). *Fertil Steril* 1992; 57:514-22.
68. Leuprorelin acetate depot vs danazol in the treatment of endometriosis: results of an open multicentre trial. *Clin Therap* 1992; 14A:29-36.
69. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex endometriosis study team. *Fertil Steril* 1992; 58:265-72.
70. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:574-76.
71. Buttram VC, Reiter RC, Ward S. Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 1985; 43:353-60.
72. Burry KA. Nafarelin in the management of endometriosis: quality of life assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 735-39.

Capítulo 15 *La endometriosis asintomática en pacientes infértiles*

Introducción

La endometriosis es aceptada como causa de la infertilidad cuando la enfermedad es grave. Es más controversial cuando la endometriosis es leve o moderada. Algunos estudios sugieren un interés para el tratamiento de la endometriosis, incluso mínima. El estudio canadiense, mostró su interés por laparoscopia para tratar la endometriosis mínima, incluso si hubiera algún sesgo en este estudio como la muy baja tasa de embarazo en el grupo de control, también un meta-análisis tiende a dar a la superioridad del tratamiento versus conducta expectante, pero otros autores no encuentran un efecto de la endometriosis mínima sobre la infertilidad.

Si parece bastante evidente para el tratamiento de pacientes sintomáticos que sufren de dolor. Es más discutible el tratamiento de la endometriosis en pacientes sintomáticos no estériles.

Lamentablemente, en esa etapa, estamos lejos de poder dar una respuesta definitiva, sin embargo, iluminados por nuevos enfoques de diagnóstico, nos parece posible dar alguna pista.

El manejo de la endometriosis asintomática dependerá de las circunstancias del diagnóstico.

La Prevalencia de la Endometriosis Asintomática

Si hay un consenso para considerar que la prevalencia de la endometriosis en pacientes normales es de alrededor de 3-5%.

En el caso de pacientes infértiles, la prevalencia se encuentra en la literatura entre el 20 y el 45%.

Esta variación importante depende probablemente de las herramientas de utilizadas para el diagnóstico de

la endometriosis en pacientes infértiles. Por ejemplo, en serie, cuando la endoscopia se realiza sistemáticamente la frecuencia de la endometriosis es más alta que en la serie, donde se practican sólo pruebas básicas.

Por el contrario, en un estudio reciente, se encontró que el 30% de las pacientes con endometriosis son estériles mientras que el 67% eran nulíparas.

Evolución de la Endometriosis en Pacientes Asintomáticos

De hecho, es una cuestión crucial, porque si la agravación es obvia, las consecuencias terapéuticas son evidentes.

De hecho, hay muy pocos datos, disponibles. En el mandril se ha demostrado que la historia natural de la enfermedad muestra una evolución sistemática y continua, pero hay una posibilidad de sesgo en el estudio, ya que estos animales tienen varias laparoscopias para observar la evolución y, en consecuencia la endoscopia puede tener un impacto sobre la historia natural de la endometriosis.

En humanos Mahmood et al encontraron un empeoramiento en el 43% de los casos, la estabilidad en el 33% y la disminución de las lesiones en 24%, pero el poder de este estudio es limitado ya que sólo 45 pacientes estaban involucradas.

Otros estudios sugieren que la endometriosis asintomática es tan frecuente que es probable que sea una condición normal, que pueda regresar o desaparecer espontáneamente en más del 50% de los casos.

Por lo tanto, no tenemos argumentos reales de parte de la evolución natural de la endometriosis para decidir el tratamiento o no.

Diagnóstico de la Endometriosis no Sintomática

Uno de los retos de la endometriosis cuando no es sintomática, es establecer un diagnóstico. Se acepta que el único medio para demostrar que existe la endometriosis es verla y tener una evidencia histológica siempre que sea posible. Por lo tanto, se reconoce que la evaluación endoscópica sólo puede dar la respuesta definitiva.

Sin embargo, hay otras situaciones donde el diagnóstico de la endometriosis se sospecha firmemente con sólo el examen clínico o examen exploratorio antes de abordar cualquier enfoque invasivo.

Por lo tanto, existen tres circunstancias en las que la endometriosis no sintomática puede ser descubierta.

Diagnóstico Clínico

Hay una situación en la que es posible predecir la endometriosis, cuando la enfermedad se encuentra ya sea en el tabique recto-vaginal o en los ligamentos útero sacros. En estos casos, un examen vaginal cuidadoso es suficiente. De hecho, este diagnóstico se suele pasar por alto ya que parece que con frecuencia la exploración vaginal está bien hecha en el cuello uterino, útero y anexos, pero se olvidan de ir más profundo en el cul-de-sac posterior.

En el caso de la endometriosis profunda, es posible sentir un nódulo en el tabique recto-vaginal o, a veces sólo un aspecto fibroso. A veces, también una lesión azul típica puede verse en el examen con espéculo.

En todas estas situaciones, si se realiza la laparoscopia, la endometriosis se encuentra.

Esta situación es bastante común: una evaluación sistemática de la bolsa de Douglas en pacientes infértiles nos ha permitido detectar un 5% de los pacientes con

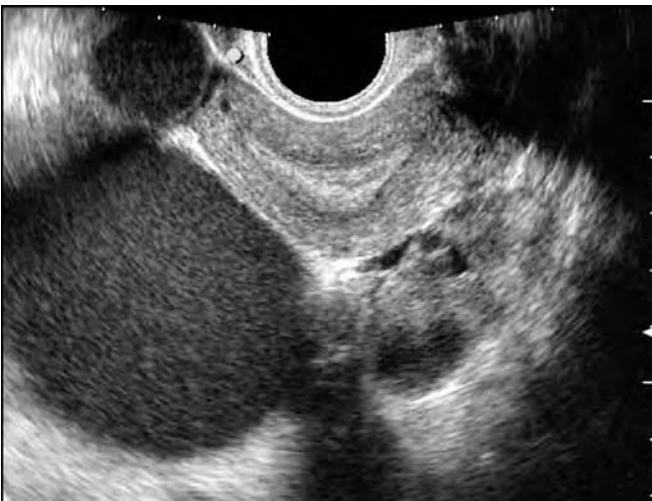


FIGURA 15-1: Aspecto del endometrioma en el ultrasonido.

endometriosis profunda que no fue diagnosticada antes. Confirmación por laparoscopia se ha hecho en todos los casos.

Ultrasonido Diagnóstico

El diagnóstico de la endometriosis también puede hacerse por ultrasonido en pacientes asintomáticos, cuando, por cualquier razón, una exploración permite detectar un endometrioma ovárico. De hecho, con el ultrasonido, el endometrioma tiene la apariencia de un quiste hemorrágico, pero cuando esta imagen es persistente en dos exámenes separados por varias semanas, la endometriosis se sospecha fuertemente (Figura 15-1).

Diagnóstico Endoscópico

No es raro descubrir las lesiones de endometriosis asintomática durante la endoscopia realizada por la razón de infertilidad.

En la actualidad, la laparoscopia diagnóstica clásica (vuelta y tinte) rara vez se realiza porque se considera como bastante pesada y arriesgada. Por lo tanto, la fertilización in vitro (FIV) se propone a menudo directamente a

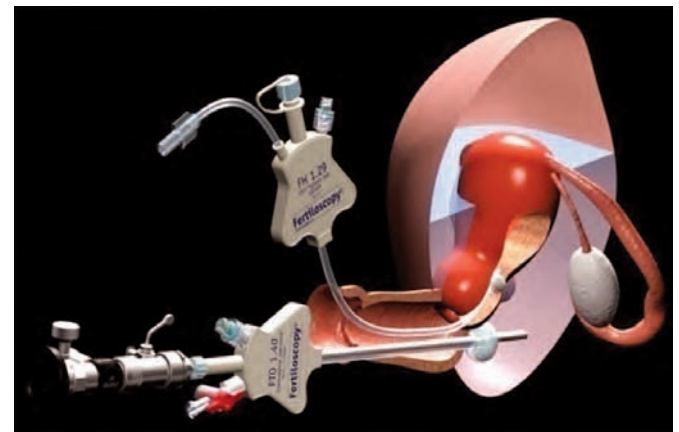


FIGURA 15-2: Principio de fertiloscopia: hydropelviscopia transvaginal.



FIGURA 15-3: Principio de la posición de fertiloscopia del telescopio en el fondo de saco de Douglas.

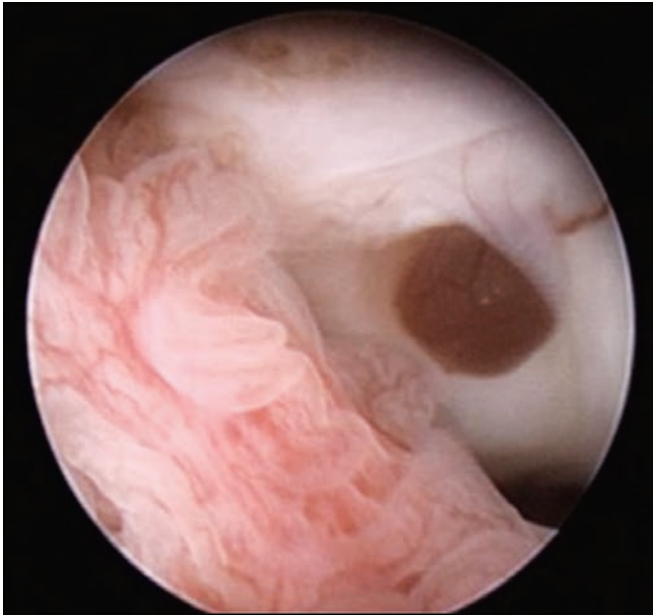


FIGURA 15-4: Lesiones endometriósicas vistas durante la fertiloscopia.



FIGURA 15-5: Lesiones endometriósicas en la fosa ovárica izquierda.

los pacientes sin patología obvia. Por el contrario, cuando la endoscopia se practica en los pacientes sin patología evidente, entre el 25 y el 35% de los pacientes se encuentran con anomalías tales como adherencias o lesiones de endometriosis.

Por ello, hemos desarrollado una técnica mini invasiva es decir, la fertiloscopia con el fin de tener un aceptable abordaje endoscópico sistemático de los pacientes infértiles.

Hemos descrito fertiloscopia (Figuras 15-2 y 15-3) después de las primeras obras de Gordts en 1997. La técnica

de este pelviscopia hidrovaginal ha sido descrita ya en varias ocasiones. Fertiloscopia es factible bajo anestesia estricta y ha demostrado ser tan eficaz como la laparoscopia, gracias al estudio FLY.

Los resultados de fertiloscopia realizados en todos los pacientes infértiles con la histerosalpingografía (HSG) no concluyente nos ha permitido detectar anomalías en 556 casos en una serie de 1783 pacientes (31,1%). Entre ellos, el 15,5% de los pacientes tenían lesiones de endometriosis (Figuras 15-4 y 15-5).

En el 8,1% de los casos (n = 136) fue considerada como la endometriosis mínima, según la clasificación de AFS. En el 5,3% de los casos (n = 99) fue considerada como la endometriosis leve y en el 2,2% (n = 53) se consideró una endometriosis severa. A este total hay que añadir 78 (4,3%) pacientes en los que la endometriosis del tabique recto-vaginal se encontró antes de la fertiloscopia y por lo tanto siendo una contraindicación para la fertiloscopia fueron excluidos de la serie. Así pues, 9,8%, de pacientes presentaron lesiones de endometriosis en esta serie muy amplia de la infertilidad asintomática "inexplicable".

¿Qué hacer en Casos de Endometriosis Asintomática?

Esta depende principalmente de las circunstancias del diagnóstico.

1. En el caso de endometriosis diagnosticada clínicamente: Si las lesiones de endometriosis son clínicamente evidentes, entonces significa que la enfermedad es leve o grave. Es en estos casos que la endometriosis puede impedir fertilidad a través de efectos mecánicos, por lo tanto, parece lógico completar la evaluación con ultrasonido pélvico, resonancia magnética y luego proponer una laparoscopia después de una información clara de la paciente. La laparoscopia en estos casos será capaz de precisar las lesiones, y su participación en la infertilidad. En algunos casos, es posible tratar y restaurar la fertilidad, cuando la endometriosis es severa, la indicación de la cirugía extensa no es probablemente la buena respuesta si el paciente no tiene síntomas, ya que esta es una cirugía difícil con una tasa de complicación bastante elevada.
2. En el caso del endometrioma descubierto por ultrasonido, es lógico proponer una laparoscopia, excepto si el endometrioma es inferior a 3 cm de diámetro. En el caso de la laparoscopia, la escisión de endometriomas tiene que ser preferida a la cistectomía seguida por la coagulación de la pared quística, debido al riesgo

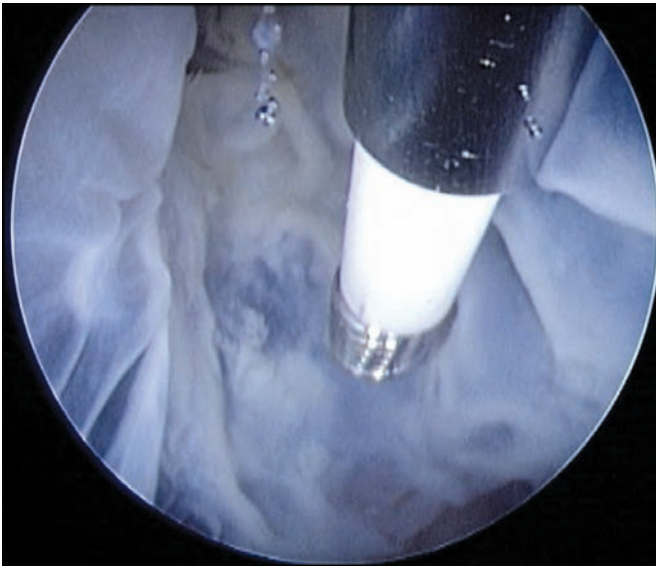


FIGURA 15-6: El uso de Versapoint bipolar para vaporizar la endometriosis durante la fertiloscopia.

de dañar el tejido ovárico normal. Cuando hay recurrencia del endometrioma, no es conveniente volver a operar, ya que cada una de las cistectomías está en riesgo de reducir la reserva de folículos. Hay una excepción que es la ruptura del endometrioma donde la cirugía es obligatoria, pero en estos casos, la endometriosis no es más asintomática.

3. En casos de descubrimientos endoscópicos es bastante evidente tratar incluso las lesiones pequeñas. Esto es posible durante la fertiloscopia ya que el canal dispositivo de la fertiloscopia permite introducir la aguja bipolar como Versapoint (Gynecare EE.UU.) para vaporizar las lesiones de color marrón o rojo

y adherencias y dividir adhesiones frecuentemente asociadas (**Figura 15-6**).

Si las lesiones son más importantes durante una fertiloscopia practicada bajo anestesia general, luego hay un debate para convertir o no fertiloscopia a laparoscopia. Por ello, una información completa (y el consentimiento) del paciente es importante para decidir "sobre el terreno", si practicar o no una laparoscopia complementaria.

Cuando se practica la fertiloscopia bajo anestesia local tiene que permanecer exclusivamente diagnóstica. Así que después de la operación una decisión ha de tomarse, ya sea para realizar una laparoscopia operatoria o para ir directamente a la FIV, que es la opción preferida en el caso de la endometriosis asintomática leve o grave.

Discusión

En esa etapa parece importante tratar de establecer un árbol de decisión para los pacientes infértiles con endometriosis asintomática (**Figura 15-7**).

En caso de tratamiento quirúrgico endoscópico de diagnóstico (por fertiloscopia o laparoscopia) tiene que hacerse como el tratamiento de primera línea. En caso de recurrencia, la FIV debe ser la opción elegida y los mejores resultados se obtienen en los pacientes que se preparan con agonistas de la GnRH durante un período de dos a tres meses.

En el caso de endometrioma, el tratamiento laparoscópico también es necesario si el diámetro es mayor de 3 cm. En caso de recurrencia de repetir la cirugía se debe evitar, ya que cada procedimiento quirúrgico en el ovario perjudicará a la reserva ovárica. Cuando se practica la FIV, es mejor no hacer la perforación del endometrioma,

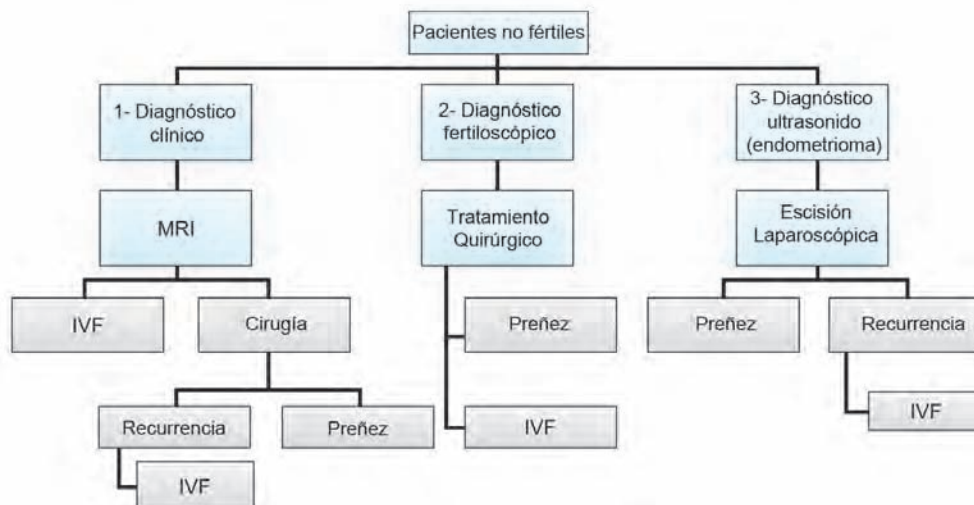


FIGURE 15-7: Árbol de decisión en la endometriosis en pacientes infértiles asintomáticos.

incluso si la contaminación del líquido folicular por el líquido endometriótico no tiene ningún efecto perjudicial sobre los resultados de la FIV. En el caso de la FIV, si es practicada en pacientes con lesiones de endometrioma, el riesgo de infección pélvica es una preocupación real que debe ser abordado por la adición de antibióticos en el momento de la recolección de huevos.

Cuando el diagnóstico es puramente clínico sin síntomas el mejor tratamiento es probablemente la FIV, ya que la cirugía es difícil y no está exenta de riesgos. De hecho, en la revisión de estos pacientes después de que el diagnóstico se ha hecho, muy a menudo los síntomas como dismenorrea se encuentran y por lo tanto la cirugía tiene que ser discutida con pacientes muy bien informados después de la exploración cuidadosa y con un equipo quirúrgico multidisciplinario.

No hay lugar para recibir tratamiento médico porque este tratamiento es muy eficaz en el dolor (que por definición no es el caso en pacientes asintomáticos), pero no en la fertilidad. Sólo la preparación de la FIV como se describe arriba es de interés real.

Por último, es importante subrayar no sólo el interés para el tratamiento de la endometriosis en pacientes infértiles, sino también para preservar la fertilidad en pacientes con endometriosis. Sabiendo que la evolución natural de la endometriosis suele ser cada vez más severa, las pacientes asintomáticas endometrióticas nulíparas deben ser tratadas teniendo en cuenta su deseo de concebir en el futuro.

El árbol de decisiones antes mencionado tiene que ser el mismo, excepto de hecho, el uso de la FIV. Esto significa que si un tratamiento endoscópico se realiza a continuación, el tratamiento médico como la progesterona puede ser útil para tratar de evitar una recurrencia hasta que la paciente decida quedar embarazada. También el asesoramiento es importante para informar a los pacientes de los riesgos de recurrencia y el interés, si es posible quedar embarazada tan pronto como sea posible.

Conclusión

Endometriosis asintomática en pacientes infértiles es una situación frecuente. Circunstancias del diagnóstico son múltiples aunque el diagnóstico definitivo sea endoscópico. La mejora de la fertilidad después del tratamiento sigue siendo controvertida, pero publicaciones recientes tienden a mostrar un interés para el tratamiento de estos pacientes. Es bastante evidente cuando la enfermedad se descubre durante una fertiloscopia o una laparoscopia. Sin embargo, en caso de endometriosis profunda en pa-

cientes infértiles asintomáticos las dos opciones que son la cirugía y la fecundación in vitro tienen que ser discutidas con una paciente bien informada. Y muy a menudo será la primera elección cirugía y luego FIV que será capaz de permitir que estos pacientes conciban.

Bibliografía

- Allaire C. Endometriosis and infertility: A review. *Reprod Med* 2006;51(3):164-68.
- Antoine JM. *Mémoire académie de chirurgie*. 2004;3(1): 14-16.
- Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an out patient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998;13:99-103.
- Gordts S, Watrelot A, Campo R, Brosens I. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. *Fertil Steril* 2001;76:1238-41.
- Gruppo Italiano per la Studio dell'Endometriosis Ablation of lesions or not in minimally-mild endometriosis in infertile women: A randomized trial. *Hum Reprod* 119; 14:1332-34.
- Konninckx P, Meuleman C, Diemeyere S. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
- Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 965-70.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile woman with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;24:337, 217-22.
- Meuleman C, Vandenabeele B, Fleuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2008, 4 Epub ahead of print.
- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence based treatments. *Ann NY Acad Sci* 2008;1127:92-100.
- Pellicano M, Catena U, Di Zorio P, Simonelli V, Sorrentino F, Stella N, Bonifacio M, Crillo D, Nappi C. Diagnostic and operative fertiloscopy. *Minerva Gynecol* 2007;59:175-81.
- Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2): 243-55.
- Tanahatoe S, Lambalk C, McDonnell J, Dekker J, Mijatovic V, Hompes P. Diagnostic laparoscopy is needed after abnormal Hysterosalpingography to prevent over-treatment with IVF. *Reprod Biomed Online* 2008;16:410-15.
- Wardle PG, Hull MG. Is endometriosis a disease? *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993;7:673-85.
- Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of Fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999;14: 707-11.
- Watrelot A, Gordts S, Andine JP, Brosens I. Une nouvelle approche diagnostique: La Fertiloscopie. *Endomag* 1997; 21: 7-8.
- Watrelot A, Nisolle M, Hocke C, et al. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparison of Fertiloscopy versus laparoscopy in infertility. *Hum Reprod* 2003;18:834-39.
- Watrelot A. Place of transvaginale fertiloscopy in the management of tubal factor disease. *RBMonline* 2007;15(4): 389-95.

Capítulo 16 Endometriosis e Infertilidad: ¿Mucho que Hacer Acerca de Nada?

Introducción

¿Causa infertilidad la endometriosis? A pesar de una larga historia de la experiencia clínica y la investigación experimental, la patogénesis y tratamiento de la endometriosis todavía tienen una gran incertidumbre.¹⁻³ Salvo en el caso de la distorsión anatómica evidente por adherencias u oclusión tubaria, el mecanismo exacto por el cual la endometriosis causa subfertilidad aún no se ha determinado, pero es probable que sea consecuencia de una inflamación local y una respuesta inmunológica alterada en la pelvis mediada por las citocinas.⁴ El hecho de que no todas las

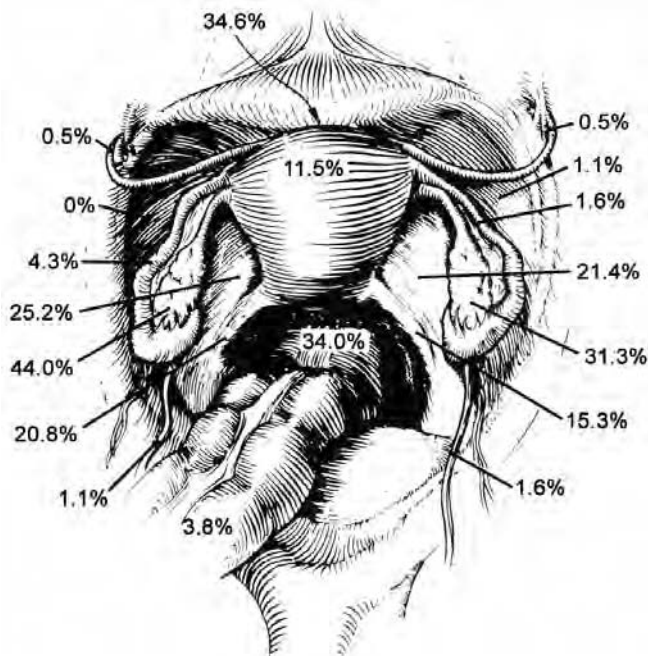


FIGURA 16-1: Distribución de los implantes endometriósicos encontrados en la laparoscopia en 182 pacientes con infertilidad. Los números representan la proporción de todos los pacientes con implantes en ese sitio. Reproducido con permiso de Jenkins S, Olive DL, Haney AF (1986).

Tabla 16-1 Factores pélvicos e infertilidad en pacientes con endometriosis moderada a severa*

- Adhesiones con distorsión de arquitectura pélvica interfiriendo con la liberación de los ovocitos y la recolección tubal de estos ovocitos
- Puede ocurrir distorsión fimbrial u oclusión
- Puede ocurrir hidrosalpinx si el final distal del tubo está dañado
- Estrechez y constricción tuba
- Obstrucción tubal proximal

*Reproducido con autorización de: Botros Rizk y Hossam Abdalla (Eds): la endometriosis, 2^{da} edición. Oxford, Reino Unido: Prensa de la Salud 2003: p. 38.

mujeres con endometriosis experimenten infertilidad y hasta el 50% de las mujeres con infertilidad sean diagnosticadas con endometriosis subraya la complejidad de los mecanismos implicados en el desarrollo de la infertilidad en mujeres con endometriosis.⁵ La endometriosis puede presentarse con variaciones anatómicas (**Figura 16-1**).⁶ La alteración de la anatomía de la pelvis, la distorsión de las trompas de Falopio y la destrucción del tejido ovárico por endometriomas simplemente podrían resultar en infertilidad mecánica (**Tabla 16-1**).⁷ Sin embargo, hay una controversia sobre si la endometriosis mínima causa infertilidad (**Tabla 16-2**).^{2,7}

La relación entre la endometriosis y la infertilidad es críticamente analizada en esta revisión. La evidencia clínica a favor y en contra de la asociación entre la endometriosis y la infertilidad se presenta. Los mecanismos por los que la endometriosis puede causar infertilidad serán discutidos. Con base en investigaciones de ciencia básica, la evidencia indirecta que puede dar luz sobre la fisiopatología de la infertilidad asociada con endometriosis será revisada. Los datos de la reproducción asistida y los programas de donación de óvulos pueden aclarar la

Tabla 16-2 Posibles mecanismos de infertilidad en pacientes con endometriosis leve a moderada*

- Cambios en fluido peritoneal**
- Aumento en volumen
- Motilidad y enlace reducido de esperma
- Presencia de factor de interleucinas y necrosis de tumor
- Aumento de niveles de prostaglandina
- Aumento de número de macrófagos
- Anormalidades de endometrio Utópico**
- Anormalidades miometriales y de peristalsis**
- Ambiente folicular y calidad de embrión**
- Aumento de progesterona e interleukin-6
- Disminución de factor de crecimiento vascular endotelial
- Desórdenes de Ovulación**
- No ovulación
- Hiperprolactinemia
- Génesis folicular anormal
- Ruptura folicular prematura
- Folículos leutinizados sin romperse
- Defecto de fase luteal
- Dolor pélvico**
- Anormalidades Inmunológicas**
- Linfocitos-T
- Antígeno específico Activación de linfocito B
- La activación de linfocitos B no específico
- Anticuerpos anti endometriales
- Aborto Espontáneo**
- Desórdenes de Implantación**

* Reproducido con permiso de: Botros Rizk y Hossam Abdalia (Eds): Endometriosis, 2da. Edición, Oxford, UK: 2003: Health Press p.34.

contribución relativa del medio ambiente folicular a la receptividad endometrial en pacientes con endometriosis.

¿Hay una Asociación Entre Endometriosis e Infertilidad Clínica?

Investigadores de reproducción difieren en sus opiniones acerca de si la endometriosis puede causar infertilidad.^{7,8}

Sí, Hay una Asociación

García-Velasco y sus colegas estudiaron cuidadosamente la tasa de fecundidad mensual (MFR) en mujeres con endometriosis y el manejo expectante.² Un MFR bajo, un 8 por ciento, ha sido descrito en estas mujeres.^{9,10} En un estudio de España, las mujeres con endometriosis mínima habían tenido un mínimo 6 por ciento MFR con una tasa de embarazo acumulada de 47 por ciento en doce meses.¹¹ Desde el estudio canadiense, ellos evaluaron el beneficio de la intervención laparoscópica en mujeres con endometriosis mínima y leve (ENDOCAN) y una MFR incluso más baja de 2,5 por ciento fue observada.^{12,13} Una estrecha relación se observa entre MFR y la gravedad de la enfermedad ya que el MFR fue de 8,7, 3,2 y 0 por ciento en mujeres con endometriosis leve, moderada y grave, respectivamente. En el modelo de mandriles, el MFR cae de 24% en los mandriles con pelvis normal al 18% si la endometriosis mínima se desarrolló, e incluso menos si estuvieren presentes formas leves, moderadas o graves de la enfermedad.¹⁴

Los cirujanos laparoscópicos siempre han observado que la endometriosis es mucho menos documentada con frecuencia en pacientes sometidos a una esterilización laparoscópica en comparación con pacientes con infertilidad (Tablas 16-3 a 16-7).³ En las parejas en tratamiento de inseminación artificial por donante, la tasa de embarazo fue menor si la mujer tenía endometriosis pélvica (Tablas 16-8 a 16-9).³ Considerando que el tratamiento médico no tiene impacto en el resultado del embarazo en mujeres con endometriosis, la gestión conservadora laparoscópica mejora la tasa de embarazo.^{15,16} Adamson y Pasta (1994) basados en un meta-análisis de la literatura del mundo llegaron a la conclusión de que el tratamiento quirúrgico por laparoscopia o laparotomía

Tabla 16-3 Prevalencia de endometriosis entre pacientes previamente fértiles experimentando esterilización, 1970-1987

Referencia	N	N (%) w/Endo	Min / Leve	Mod / Severa	Confirmación Histológica
Hasson, 1976	296	4(1.5)	—	—	No
Drake y Grunert, 1980	43	2(5)	—	—	No
Strathy, et al, 1982	200	4(2)	4	0	No
Liu y Hitchcock, 1986	74	32(43)	32	0	No
Moen, 1987	108	19(18)	15	4	No
Subtotal, 1976-1987	721	61(8)	51/54(93%)	4/55(7%)	

Tabla 16-4 Prevalencia de endometriosis, 1988-2000

Referencia	N	N (%) w/Endo	Min/Leve	Mod/Severa	Confirmación Histológica
Kirshon et al, 1989	566	42(7.5)	28	4	No
Wheeler 1989	3060	49(1.6)	—	—	No
Trimbos et al, 1990	200	5(2.5)	1	4	No
Moen and Muus, 1991	107	24(22)	23	1	Si
Mahmood and Templeton, 1991	598	37(6)	30	7	No
Rawson, 1991	8	4(50)	—	—	No
Sangi-Haghpeykar y Poindexter, 1995	3384	126(3.7)	121	5	No
Balash et al, 1996	30	13(43)	13	—	No
Subtotal 1988-2000	7953	300(4)	216/239 (91%)	21/239 (9%)	
Total	8674	361 (4)	267/292 (91%)	25/292 (9%)	

Tabla 16-5 Prevalencia de endometriosis entre pacientes no fértiles, 1970-1987

Referencia	Total N	N (%) con endometriosis
Peterson y Behrman, 1970	204	70 (33)
Duignan et al, 1972	675	52 (8)
Liston et al, 1972	312	25 (8)
Pent, 1972	22	1 (5)
Goldenberg y Magendatz, 1976	112	29 (26)
Hasson, 1976	66	15 (23)
Cohen, 1976	1380	320 (23)
Musich y Behrman, 1982	182	63 (35)
Strathy et al, 1982	100	19 (19)
Nordenskjold y Ahlgren, 1983	433	69 (16)
Chang et al, 1987	2053	44 (2)
Subtotal, 1970-1987	5539	707 (13)

mejora la tasa de embarazo, mientras que la terapia médica no (**Figura 16-2**).¹⁷ Collins elegantemente revisó la literatura y llegó a la conclusión de estudios de cohorte, así como del estudio de la endometriosis canadiense (ENDOCAN) que el tratamiento quirúrgico mejora las probabilidades de embarazo en mujeres que sufren de endometriosis.¹⁸

Tabla 16-6 Prevalencia de endometriosis entre pacientes no fértiles, 1988-2000

Referencia	Total N	N (%) con endometriosis
Mahmood y Templeton, 1989	490	101
Koninckx et al, 1991	416	283 (68)
Mahmood y Templeton, 1991	654	133 (21)
Gruppo Italiano, 1996	660	195 (30)
Balash et al, 1996	52	26 (50)
Corson et al, 2000	100	43 (43)
Subtotal	2372	781 (33)
Total	7911	1068(13.5)

No, no Hay Ninguna Asociación

Evers y Dunselman, en un pensamiento que provoca la discusión durante el Congreso Mundial de la endometriosis, argumentaron que la endometriosis no es una enfermedad sino un epifenómeno.¹⁹ Su primer argumento es que la endometriosis no es más frecuente en mujeres subfértiles. Su segundo argumento es que los pacientes con endometriosis no tienen una tasa de fecundidad más baja y, por último, que el tratamiento no mejora la tasa de embarazo. Ellos analizaron cuidadosamente el estudio demostrando que un 6-12% de las biopsias alea-

Tabla 16-7: Prevalencia de endometriosis de conformidad con etapa de la enfermedad en mujeres no fértiles y fértiles

Estado de Fertilidad	Número	Endometriosis	Mínima/Leve	Mod-Severo
Previamente fértil	7953	300 (4%)	216 (91%)	21 (9)
No fértil	2372	781 (33%)	463 (58%)	215 (32%)
Valor P	P < 0.0001		P < 0.0001	

Tabla 16-8 Tasa de ciclo de fecundidad e implantación de tasa por ciclo después de inseminación intrauterina en mujeres con endometriosis mínima-leve y mujeres con infertilidad inexplicable

Tasa	Referencia	Endometriosis Mínima-Leve	Infertilidad Inexplicable	Valor P
Tasa de ciclo de fecundidad	Omland et al, 1998	8/49 (16%)	40/119 (34%)	<0.05
	Nuojua-Huttunen et al, 1999	9/138 (6%)	63/413 (15%)	0.05
Tasa de Implantación	Omland et al, 1998	9/49 (18%)	52/119 (44%)	<0.05

Tabla 16-9 Ciclo de tasa de fecundidad y tasa de embarazo acumulativo después de inseminación de donante en mujeres con endometriosis mínima-leve y mujeres con una pelvis normal

Tasa	Referencia	Endometriosis Mínima-Leve	Infertilidad Inexplicable	Valor P
Tasa de ciclo de fecundidad	Hammond et al, 1986	9/218 (4%)	38/196 (20%)	< 0.05
	Toma et al, 1992	5/86	29/212 14% (95%CI, 8-20%)	
	Jansen et al, 1986	2/56 (4%)	12% (46/380)	< 0.05
Tasa de embarazo acumulativo después de 6 ciclos	Hammond et al, 1986	20%	55%	
	Toma et al, 1992	38%	80%	

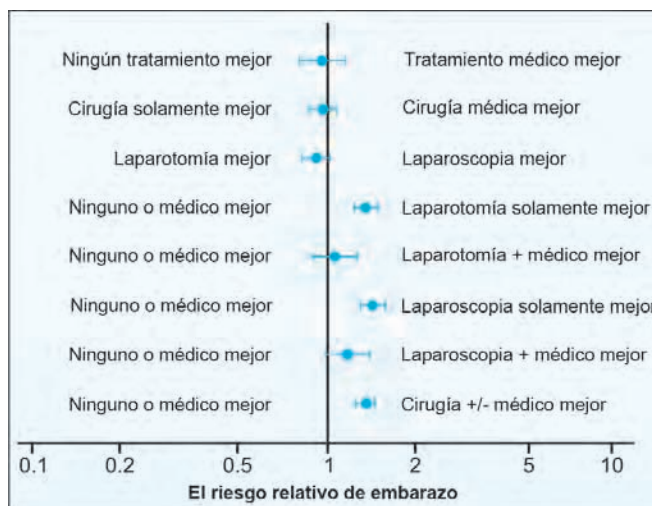


FIGURA 16-2: Resumen del meta-análisis combinado de Mantel-Haenszel de estimados de análisis de tratamiento de la endometriosis. Usado con permiso de Adamson y Pasta (1994).

torias de aspecto normal de peritoneo en pacientes sin endometriosis muestran endometriosis histológicamente. Su hipótesis es que si se realizaron varias biopsias por paciente en todos los pacientes, la incidencia aumentará a casi el 100%. Sobre la segunda cuestión, se sugirió que, en teoría, la mejor manera de determinar la tasa de embarazo en la endometriosis sin tratamiento es comparar la tasa de embarazo en pacientes con endometriosis leve no tratada con la de las mujeres fértiles normales. Como esto no es posible, Evers y Dunselman compararon la tasa de embarazo en 2026 pacientes con infertilidad inexplicada con la de pacientes con endometriosis en el grupo de control de los estudios aleatorios controlados sobre el tratamiento de la endometriosis. Encontraron que las tasas de embarazo eran muy similares (33% versus 28%). La tasa en los estudios publicados de las mujeres con endometriosis sometidas a la inseminación artificial de donante es comparable a la de las mujeres sin evidencia laparoscópica de endometriosis (64% versus 51%). También sostuvieron que los cinco estudios aleatorizados sobre el tratamiento médico para la endometriosis no han mostrado ningún impacto sobre la tasa de embarazo. Admitieron que el Estudio de Endometriosis Canadiense, mostró una mejora en la tasa de embarazo después del tratamiento quirúrgico de la endometriosis leve y mínima, sin embargo, el efecto del tratamiento fue moderado (**Figura 16-3**).¹² Grunert y Franklin evaluaron de forma crítica la literatura y no pudieron establecer una relación indiscutible entre la endometriosis y la infertilidad.²⁰

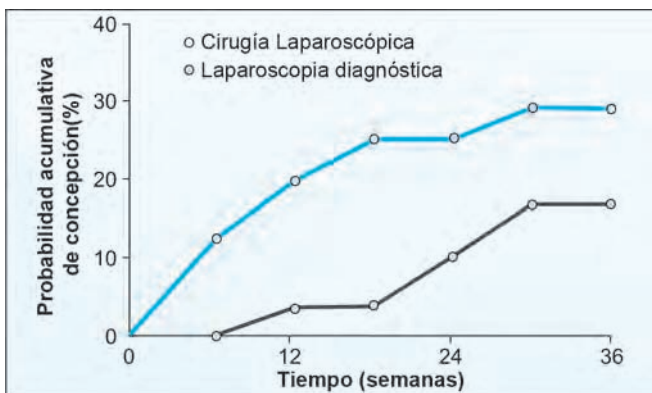


FIGURA 16-3: Probabilidad acumulada de un embarazo llevado más allá de 20 semanas en las 36 semanas después de la laparoscopia en mujeres con endometriosis. Usado con permiso de Marcoux S, Maheux R, Berube S (1997).

Fisiopatología de la Infertilidad en Pacientes con Endometriosis

Rizk y Abdalla investigaron la fisiopatología de la infertilidad en pacientes con endometriosis (**Tabla 16-2**).¹⁷

Anomalías del Fluido Peritoneal

Componentes Celulares del Líquido Peritoneal; Macrófagos y Linfocitos

Badawy y sus colegas elegantemente investigaron los componentes celulares en el líquido peritoneal en 102 mujeres infértiles con y sin endometriosis.²¹ Usaron Wright-Giemsa, y las manchas de Papanicolau y también se evaluó la actividad secretora de estas células en forma indirecta analizando la fosfatasa ácida, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y PGE_2 y componentes del complemento C_{3c} y C_4 . Los resultados de Badawy mostraron que los macrófagos y linfocitos, eran las células dominantes en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Estas células fueron significativamente mayores en pacientes con endometriosis en comparación con los sujetos control, sin endometriosis. El líquido peritoneal de la fosfatasa ácida, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y la PGE_2 y componentes del complemento C_3 y C_4 se incrementaron significativamente con la endometriosis. Estos cambios celulares y su activación en el líquido peritoneal pueden explicar la infertilidad asociada a endometriosis.²¹

El Crecimiento del Embrión

Investigación de nuestro departamento ha demostrado que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis inhibe el crecimiento de dos células de embriones de ratón.^{8,22} Prough y sus colegas estudiaron el efecto de las cinco fracciones de peso molecular utilizado como complemento de los medios de comunicación del líquido peritoneal de pacientes con endometriosis en comparación con los controles normales. Se observó que todas las fracciones observadas en pacientes con endometriosis inhibe el crecimiento de embriones de ratón en mayor medida que los controles normales. Curiosamente, las fracciones MW de más de 100.000 Daltons mostraron una mayor inhibición de desarrollo del embrión de lo que hicieron las fracciones de menos de 100.000 Daltons. Los autores sugieren la presencia de un factor humoral mayor de 100.000 Daltons que es inhibitorio sobre el crecimiento de embriones de ratón.²²

Motilidad de Esperma y Adherencia

El líquido peritoneal de mujeres con endometriosis tiene un impacto negativo sobre la motilidad de los espermatozoides. El espermatozoide que se adhiere a la zona pelúcida ha demostrado que se reduce *in vitro*.

Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) y las Interleucinas

Rizk y sus colegas han examinado de forma exhaustiva el papel de las interleucinas en la reproducción humana.²³ VEGF, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF- α) en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis están involucrados en la inhibición de la motilidad del espermatozoide y la función, la fertilización de oocitos, y el crecimiento del embrión. Las células de la granulosa de las mujeres con endometriosis expresan niveles más bajos de VEGF y niveles sin cambios de IL-6 en comparación con las células de mujeres no afectadas.^{23,24} El factor de crecimiento endotelial vascular es importante en el desarrollo de los ovocitos, debido a un aumento de la angiogénesis lo que sugiere que los pacientes con endometriosis grave experimentan madurez comprometida de ovocitos.²⁵ Esto puede ofrecer una explicación a la disminución de la reserva ovárica en pacientes con endometriosis de moderada a severa.

Los Niveles de Prostaglandina

El aumento de los niveles de prostaglandina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis es otra posible explicación de la infertilidad.²¹

Las prostaglandinas alteran la motilidad tubárica y la recolección de ovocitos, y puede llevar a síndrome del folículo no roto luteinizado y defectos en el cuerpo lúteo.

Aumento del Volumen de Líquido

Los pacientes con endometriosis tienen más líquido libre en la pelvis en el ultrasonido y en la laparoscopia.^{7,8} Aunque varios estudios han confirmado un aumento en el volumen de líquido peritoneal en mujeres con endometriosis pélvica, la correlación entre los volúmenes de líquido y el resultado de la fecundidad no ha sido igualmente coherente.²¹

Anomalías del Endometrio Eutócico

Las anomalías bioquímicas en el endometrio eutócico de mujeres con endometriosis incluyen población local de célula inmune alteradas, la expresión aberrante de citoquinas proinflamatorias quimiotácticas, alteración de la expresión de marcadores de diferenciación y síntesis de esteroides locales y el metabolismo alterados.^{7,8} La

expresión de Aromatasa P450 mRNA en el endometrio de las pacientes con endometriosis se ha investigado ampliamente en la esperanza de encontrar un método no invasivo para el diagnóstico de la endometriosis. Sin embargo, un estudio reciente de Bélgica sugirió que la Aromatasa p450 ARNm no es un marcador específico.²⁷ Utilizando un enfoque global de la expresión génica mediante el análisis microarray, Kao et al detectaron más de 100 genes regulados aberrantemente en el endometrio eutócico de las mujeres con endometriosis versus sin endometriosis durante la ventana de implantación.²⁸ Estos genes aberrantes regulados pueden contribuir al fracaso de implantación en las mujeres con este trastorno en el nivel de adherencia embrionaria, la supervivencia y señalización residual del embrión.²⁸ Estos cambios afectan a las moléculas de adhesión celular, las proteínas secretadas del epitelio endometrial, transportadores, e inmunomoduladores.⁵

Arquitectura Miometrial y Anomalías de Peristalsis

La presencia de adenomiosis uterina puede causar hiperperistalsis y disperistalsis que pueden impactar negativamente el transporte rápido de los espermatozoides y la implantación en pacientes con endometriosis asociada a la infertilidad. García-Velasco et al (2009) demostró elegantemente la utilización de la ecografía transvaginal y las imágenes en 3D en la visualización de la musculatura uterina y los movimientos disfuncionales del útero.^{29,30}

Medio Ambiente Folicular y Calidad de Embriones

Rizk (2002) examinó los resultados de ART en pacientes con endometriosis pélvica.³¹ Los análisis de la FIV y los programas de donación de óvulos han sido extremadamente útiles para entender el papel de los ovocitos y el medio ambiente microfolicular versus el endometrio en endometriosis asociada con la infertilidad.⁸ Se demostró disminución de los niveles de la génesis de células de la granulosa³² de esteroides contribuyendo así a la disminución de la maduración de los ovocitos y por lo tanto disminución de la reserva ovárica.^{5,32}

Trastornos de la Ovulación

Rizk y Abdalla revisaron los trastornos ovulatorios que podrían ser encontrados en pacientes infértiles con endometriosis (Tabla 16-2).⁷

Anovulación

La *anovulación* puede ocurrir en 15-25% de los pacientes con endometriosis. La combinación de tratamiento médico de la enfermedad con la inducción de la ovulación parece incrementar la tasa de embarazo.³³

Hiperprolactinemia

La *hiperprolactinemia* se ha observado en varios estudios de pacientes con diferentes estadios de la endometriosis. Puede ser simplemente que las dos condiciones coexisten y no hay pruebas suficientes para demostrar una relación causal.

Dinámica Folicular Anormal

La *dinámica folicular anormal* en forma de tasas principalmente anormales del desarrollo folicular y la rotura folicular prematura son más frecuentes en pacientes con endometriosis. El efecto de retraso en el crecimiento folicular que conduce a la asincronía de la maduración de ovocitos y ovulación también se observó.³⁴

Síndrome de Folículo No Roto Luteinizado

El *síndrome de folículo no roto luteinizado* ha sido descrito en los monos con adhesiones endometrióticas periováricas inducidas quirúrgicamente. Estudios de ultrasonido no han demostrado un aumento constante en el incidente de este síndrome en pacientes con endometriosis.⁸

Defecto de la Fase Lútea

El *defecto de la fase lútea (DFL)*, detectado por desarrollo de endometrio fuera de la fase o desarrollo asincrónico de glándulas endometriales y estroma, podría ser la consecuencia del desarrollo folicular anormal, la producción insuficiente de progesterona o falta de respuesta del endometrio a la progesterona.⁸ Alteraciones hormonales en los pacientes con endometriosis, con un énfasis importante en los niveles de progesterona están bien documentadas.

Alteraciones Inmunológicas

Varios componentes del líquido peritoneal (PF), como factores de crecimiento, hormonas y citoquinas, se sabe que están presentes en diferentes niveles en mujeres con endometriosis en comparación con las mujeres sin la enfermedad.⁵ Estas alteraciones en el medio ambiente peritoneal pueden afectar a la motilidad del esperma, la maduración de ovocitos, fertilización, la supervivencia de embriones y la función de las trompas (consulte el capítulo sobre la inmunología de la endometriosis por Demowski). Hill (1997) argumenta si cualquiera de las anomalías inmunológicas en pacientes con endometriosis es un hecho, artefacto o epifenómeno.³⁵

Factores Inmunológicos Mediados por Células

Los cambios en la función de los linfocitos T han sido sospechosos de estar involucrados en la endometriosis, ya que la endometriosis involucra al trasplante de endo-

metrio autólogo, y los linfocitos T tienen que ver con el rechazo de homógrafos. El aumento del número de células T y las células B y las proporciones más altas de CD4: CD8 en la sangre y líquido peritoneal también se ha reportado.

Oosterlynck y sus colegas investigaron el papel de las células asesinas naturales en la disminución de la inmunidad celular de las mujeres con endometriosis.³⁶ Ellos estudiaron de forma prospectiva 34 mujeres antes de la laparoscopia láser para la infertilidad o dolor en la Universidad de Lovaina en Bélgica. La actividad NK y la citotoxicidad contra las células del endometrio autólogo se redujeron en las mujeres con endometriosis correlacionadas con la gravedad de la enfermedad. Los investigadores de Bélgica sugirieron que la disminución de la citotoxicidad de las células del endometrio en mujeres con endometriosis es principalmente debido a un defecto en la actividad NK y, en parte debido a la resistencia del endometrio.³⁶

Factores Inmunológicos Humorales

Un síndrome autoinmune caracterizado por la activación de los linfocitos B policlonales se ha sugerido como una causa de infertilidad, aunque el mecanismo exacto no está claro.

Los anticuerpos dirigidos hacia antígenos de células del endometrio se han reportado en el suero de las mujeres con endometriosis, pero la razón de su existencia es controvertida. Los anticuerpos anti-endometriales también se han detectado en mujeres con una amplia gama de patologías de la pelvis.

Aborto Espontáneo

Muchos médicos han observado que las mujeres que sufren de endometriosis, el aborto espontáneo es más común. Además, el tratamiento de la endometriosis disminuye la incidencia de aborto espontáneo.

Implantación

La implantación exitosa requiere de un embrión funcionalmente normal en la fase de blastocisto y de un endometrio receptivo. Varios genes como las integrinas (por ejemplo, $\alpha V\beta 3$), metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, MMP-7 y -11), los factores de transcripción (por ejemplo, el factor nuclear de hepatocitos), factor de sangrado endometrial (ebaf), enzimas que intervienen en el metabolismo de las hormonas esteroideas (por ejemplo, de la aromatasa, 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa), factor inhibidor de leucemia (LIF), los genes Hox, y las isoformas del receptor de progesterona son aberrantemente expresadas durante la ventana de implantación y en

otros momentos del ciclo en mujeres con endometriosis en comparación con las que no tienen endometriosis.^{1,37} Las integrinas son moléculas de adhesión celular. Una deficiencia de alfa 5 beta 3 integrina, un componente de la cascada de la implantación del embrión en el útero, puede reducir la probabilidad de la implantación del embrión en mujeres con endometriosis en etapa temprana.³⁸ Al parecer, esto se puede corregir cuando se trata la enfermedad. La implantación de embriones en las pacientes con endometriosis sometidas a ART ha sido investigada exhaustivamente.³¹

Dolor Pélvico

El dolor puede conducir a una reducción en la frecuencia de relaciones sexuales y, por tanto, reducir la probabilidad de embarazo.

Tecnología de Reproducción Asistida en Pacientes con Endometriosis

García-Velasco (2008) elegantemente revisó su experiencia en la tecnología de reproducción asistida en pacientes con endometriosis.² Rizk (2002) observó que en los últimos veinte años, ha habido cambios en las tendencias de pensamiento acerca de si la endometriosis influye en el éxito de la FIV.^{31,39-43} En los años ochenta, la endometriosis se pensaba reducir significativamente la tasa de embarazos

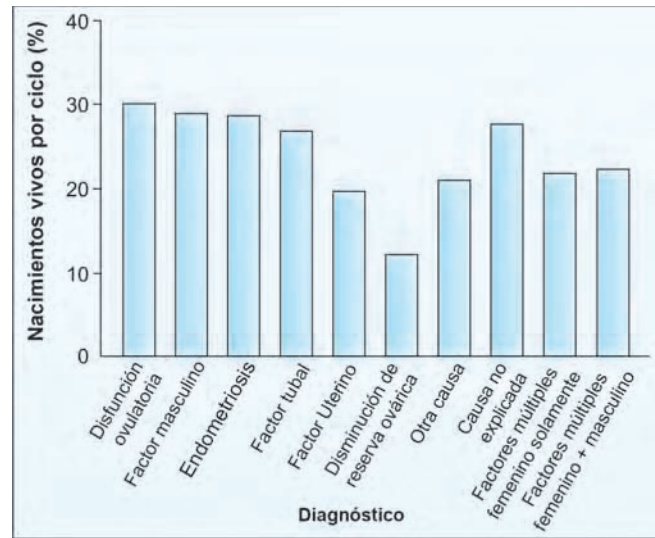


FIGURA 16-4: Tasas de nacimientos vivos en mujeres con endometriosis en comparación con otros diagnósticos después de los ciclos de ART con óvulos frescos no donados o embriones. (SART, 2006).

de las pacientes de FIV. Tan et al (1989) y Rizk, et al (1989) sobre la base de nuestros datos de Boun Hall y el Centro Médico Hallam encontraron tasas de embarazo similares en los pacientes con endometriosis en comparación con los pacientes con infertilidad por factor tubario.³⁹⁻⁴³ El resultado de la fecundación FIV fue similar en los casos de endometriosis en comparación con otras causas de

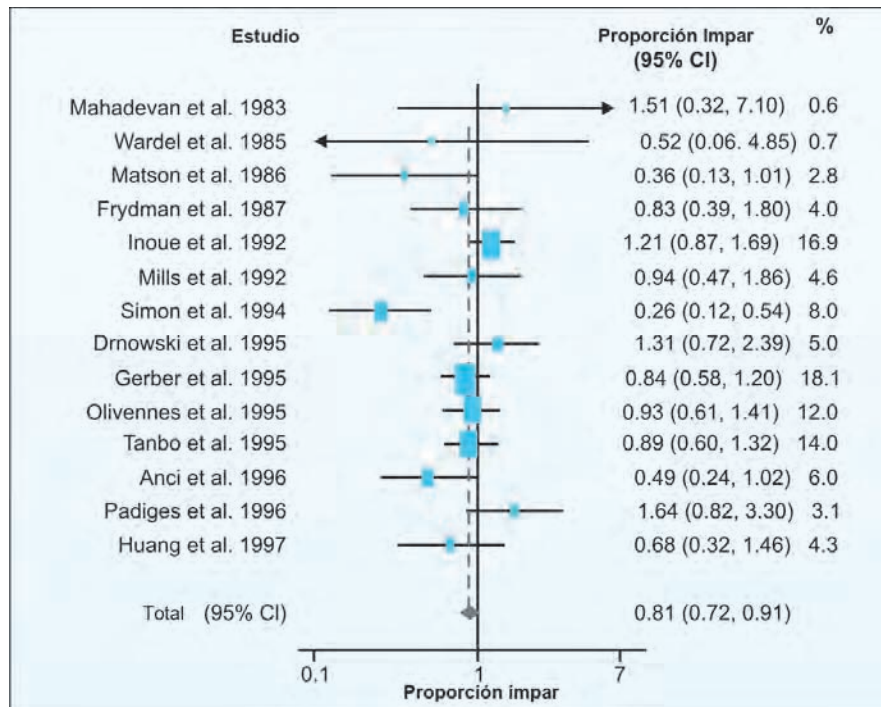


FIGURA 16-5: Meta-análisis sin ajustar de las probabilidades de embarazo en pacientes con endometriosis vs pacientes por factor tubario como controles. Usado con permiso de Barnhart et al (2002).

Tabla 16-10: Resultado de IVF en endometriosis y factor tubal en infertilidad

Diagnóstico	Factor Tubal	Endometriosis		
		Total	I y II	III y IV
No. de ciclos	96	96	14	82
No. de Pacientes	78	59	9	50
Edad (años)	32.2 ± 0.4*	31.9 ± 0.3	32.1 ± 0.9	31.9 ± 0.3
#ovocitos fertilizados (%)	12.1 ± 0.7	9.6 ± 0.7	9.6 ± 1.0	9.6 ± 0.7
Type 1 (%)	61.8	55.7	55.4	57.1
# Ovocitos fecundados (%)	57.7 ± 2.9	43.5 ± 3.4	55.6 ± 8.9	54.1 ± 3.7
# transferencia de ciclos	91	79	12	67
# de embriones transferidos /ciclo	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.2	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.2
# tipo 1 transferidos	3.0 ± 0.3 ^a	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.6	2.2 ± 0.3
# embarazos por ciclo (%)	34/96 (34.4) ^b	12/96 (12.5)	2/14(14.2)	10/82(12.1)
# de embarazos /transferencias (%)	34/91 (37.3) ^c	12/79 (15.1)	2/12(16.6)	10/67(14.9)
Tasa de implantación (%)	44/329 (13.4) ^d	16/275 (5.8)	3/43(6.9)	13/232(5.6)

Simon et al, Hum Reprod 1994;9(4):725-729

*Valores significan ± SEM ^ap < 0.001, ^bp < 0.0004, ^cp < 0.002, ^dp < 0.003

infertilidad, como se muestra en los datos de 2006 SART (**Figura 16-4**).⁴⁴ El meta-análisis de Barnhart y colegas, sobre los resultados de ART en pacientes con endometriosis sugieren un posible papel de la endometriosis en menores tasas de éxito después de la FIV (**Figura 16-5**).⁴⁵

Toya y sus colegas⁴⁶ realizaron un estudio en la escuela de medicina de la Universidad de Yamagata, en Japón en 30 mujeres sometidas a FIV con el fin de determinar si la foliculogénesis está deteriorada en mujeres con endometriosis. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de acuerdo a la causa de la infertilidad: factor tubárico (n = 7), factor masculino (n = 7), idiopática (n = 7), endometriosis (n = 9). La tasa de apoptosis en las células de la granulosa en pacientes con endometriosis era la mayor de los 4 grupos. Los autores concluyeron que la endometriosis puede afectar el ciclo celular en células de la granulosa. Este fenómeno puede tener un efecto perjudicial sobre foliculogénesis.

Simon y sus colegas realizaron una serie de interesantes estudios en un intento de obtener el conocimiento clínico de los factores implicados en la patogénesis de la endometriosis asociada con infertilidad.⁴⁷ Estos estudios fueron diseñados para determinar si el problema reside en la calidad de los embriones o el endometrio. En el primer estudio, los autores compararon los resultados de 96 ciclos de fecundación FIV en 78 pacientes con infertilidad tubárica y de 96 ciclos en 59 mujeres con endometriosis

(**Tabla 16-10**). Los pacientes con endometriosis tenían resultados deficientes en términos de tasa de embarazo por ciclo (p < 0,004) y en la tasa de embarazo reducida / transferencia (p < 0,002) y una tasa de implantación reducida (p < 0,003). El diálogo entre el embrión y el endometrio estaba claramente alterado en estos pacientes, pero el factor responsable de este deterioro fue inicialmente desconocido. En este punto, los autores estimaron que el medio ambiente de endometrio se puede culpar ya que los dos parámetros clínicos en materia de calidad de los oocitos (clasificación y fertilización) fueron normales en pacientes con endometriosis (**Tabla 16-10**).

En un intento de resolver este dilema, estudiaron los resultados de la donación de óvulos según la causa de los destinatarios de la infertilidad. Los beneficiarios de los ovocitos fueron divididos en 3 grupos. El primer grupo (n = 54) eran mujeres que fueron diagnosticadas con falla ovárica prematura, el segundo grupo eran mujeres que estaban de baja respuesta a la estimulación ovárica (n = 77) y el tercer grupo eran mujeres con endometriosis que se sometieron a la donación de ovocitos debido a la baja respuesta (n = 11). Un número similar de embriones fueron reemplazados en cada grupo. Los autores no encontraron diferencias entre los grupos en la tasa de embarazos por mujer, por ciclo o de la implantación (**Tabla 16-11**). La aproximación final de los autores para el análisis de la endometriosis es investigar el potencial de

Tabla 16-11: Resultado de donación de ovocito conforme a la causa de infertilidad del recipiente

Diagnóstico	Falla de ovario prematuro	Respuesta Baja	Endometriosis
# de pacientes	54	77	10
Edad (años)	34.7±0.7 ^b	37.2±0.5 ^a	30.0±0.8 ^b
# transferencia de ciclos	71	96	11
#ovocitos donados/ciclo	7.8±0.3	7.7±0.3	7.6±0.6
#embriones transferidos /ciclo	3.8±0.2	4.1±0.2	3.6±0.4
# embarazos	35	51	8
# sacs	51	68	10
PR/transferencia (%)	49.3	53.2	72.7
PR/paciente (%)	64.8	66.2	80.0
Tasa de implantación (%)	19.2	17.0	25.0

^a vs ^b **p<0.05**

Simon et al, Hum Reprod, 1994;9(4):725-729

Tabla 16-12: Resultado de donación de ovocito de conformidad con la causa de infertilidad del donante

Características de Donante de Ovocito	No. de ciclos	Tasa de Embarazo/ transferencia	Tasa de Implantación
Fértil	34	15 (44.0)	23/142 (16.2)
Ovarios poliquísticos	58	35 (6.3)	55/233 (23.6)
Infertilidad Idiopática	20	9 (45.0)	9/80 (11.2)
Infertilidad tubal	27	15 (55.5)	18/96 (18.7)
Infertilidad Masculina	28	17 (60.7)	21/110 (19.1)
Endometriosis	11	3 (27.3)	3/43 (7.0) ^a

^a **p<0.05**

Simon et al, Hum Reprod, 1994;9(4):725-729

implantación de los embriones provenientes de mujeres con diferentes tipos de infertilidad como la endometriosis (Tabla 16-12). Una tendencia hacia la reducción de las tasas de embarazo en mujeres que recibieron ovocitos de los ovarios del endometrio y bajas tasas de implantación se observaron significativamente ($p < 0,05$) (Tabla 16-12).

Díaz y colaboradores (2000) realizaron un estudio de casos y controles para evaluar el impacto de la endometriosis severa en los resultados de FIV en mujeres que recibieron ovocitos de la misma donante.⁴⁸ Cincuenta y ocho beneficiarios se incluyeron en el estudio, 25 pacientes fueron diagnosticados en estadio III-IV de endometriosis por laparoscopia, mientras que los 33 restantes estaban libres de la enfermedad. En el día de la recuperación de los ovocitos, los ovocitos de un solo donante fueron

donados a los beneficiarios de ambos grupos. El número de ovocitos donados y fecundados, así como el número de embriones transferidos y disponibles eran similares. El embarazo y las tasas de aborto involuntario no fueron afectados por la endometriosis estadio III-IV. La tasa de nacidos vivos fue de 28% en la endometriosis y el 27,2% en el grupo de control. Los autores concluyeron que la implantación no se ve afectada por la endometriosis estadio III-IV y que, dado los métodos contemporáneos de preparación del endometrio, cualquier efecto negativo potencial de endometriosis severa en el medio ambiente uterino es indetectable.⁴⁸

Garrido y sus colegas⁴⁹ revisaron la contribución de la calidad embrionaria en comparación con el endometrio en la infertilidad asociada con la endometriosis. Después

de haber analizado en detalle las investigaciones en la última década, los autores encontraron varios estudios que sugieren un microambiente folicular alterado, o un problema ovárico intrínseco. Estos podrían ser responsables de la ovogénesis defectuosa y, posiblemente, la calidad inferior de ovocitos y embriones que han disminuido la capacidad de implantar. Muchas moléculas que están relacionados con diferentes procesos fisiológicos de la maduración y el desarrollo han sido investigadas. Estos incluyen la esteroidogénesis, la angiogénesis y apoptosis. Los autores concluyeron que las causas mixtas, defectos en el embrión y del endometrio no se puede descartar sin embargo, en el programa de donación de óvulos, buenos embriones podrían evitar un endometrio afectado. Rizk et al (2009)⁵⁰ sugirió que la proteómica del endometrio eutócico podrían ser el futuro de la modalidad de diagnóstico para la endometriosis.

Conclusión

Si bien existe una importante controversia en cuanto a si la endometriosis causa infertilidad, evidencia acumulada favorece la relación de causalidad. También existe un importante cuerpo de datos que explica cómo la endometriosis causa alteraciones hormonales, inmunológicas, y la fisiología del sistema reproductivo. Estos datos llevan a hipótesis plausible sobre los mecanismos de acción de la disminución de la fecundidad por la endometriosis. Sin embargo, son los datos de ART y el programa de donación de óvulos que nos convenció de las consecuencias negativas de la endometriosis sobre la reproducción humana. Además la investigación en ciencias clínicas y básicas usando datos genómicos y proteómicos dilucidará el mecanismo fundamental por el cual esta enfermedad resulta desconcertante en la infertilidad.

Referencias

1. Atabekoglu CS, Arici A. Endometriosis associated infertility. In Rizk B, Garcia-Velasco JA, Sallam HN, Makriganakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction*. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2008; Chapter 32:302-08.
2. Garcia-Velasco JA, Guillen A, Quea G, Requena A. Endometriosis and assisted reproductive technology. In Rizk B, Garcia-Velasco JA, Sallam HN, Makriganakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction*. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2008; Chapter 42:381-85.
3. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, et al. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21(2):243-53.
4. Kim AH, Adamson D. Reproductive surgery for endometriosis-associated infertility. In: Rizk B, Garcia-Velasco JA, Sallam HN, Makriganakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction*. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2008; Chapter 34:318-26.
5. Germeyer A, Giudice LC. How does endometriosis cause infertility? In: Tulandi T, Redwine D (Eds). *Endometriosis: Advanced and Controversies*. New York, NY: Marcel Dekker, 2004; Chapter 9:151-66.
6. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis. Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335.
7. Rizk B, Abdalla H. Endometriosis and infertility. In: Rizk B and Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;32-41.
8. Rizk B, Nawar MG, Angell NF. Does endometriosis cause infertility? In: Allahabadi G and Merchant R (eds) *Gynecological Endoscopy and Infertility*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2005; Chapter 4:28-38.
9. Olive D, Stohs F, Metzger D, Franklin R. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44: 35-42.
10. Portuondo JA, Echanojauregui A, Herran C, et al. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 22-25.
11. Rodriguez-Escudero F, Negro J, Corcostegui B, et al. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522-24.
12. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Eng J Med* 1997;337:217-22.
13. Berube S, Marcoux S, Langevin M, et al. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034.
14. D'Hooghe T, Bamba C, Koninckx P. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with minimal endometriosis. *Genecol Obstet Invest* 1994; 37:63-65.
15. Rizk B, Abdalla H. Medical treatment of endometriosis. In: Rizk B, Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;55-70.
16. Rizk B, Abdalla H. Surgical treatment of endometriosis and infertility. In: Rizk B, Abdalla H, editors. *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;71-80.
17. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-505.
18. Collins J. Endometriosis management: past, present and future. In: Lemay A, Maheux R, editors. *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;153-58.
19. Evers JL, Dunselman GAJ. Endometriosis is not a disease but an epiphenomenon. In: Lemay A, Maheux R (Editors). *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;31-40.
20. Grunert GM, Franklin RR. Pathogenesis of infertility in endometriosis. In: Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, Buttram, VC, Nezhat CH (Editors). *Endometriosis: advanced management and surgical techniques*. New York: Springer, 1995;45-59.

21. Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1984;42:704-08.
22. Prough SG, Aksel S, Gilmore SM, Yeoman R. Peritoneal fluid fractions from patients with endometriosis do not promote two-cell mouse embryo growth. *Fertil Steril* 1990; 54:927-30.
23. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3:255-66.
24. Yamashita Y, Ueda M, Takehera M, et al. Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78(4):865.
25. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74(3):429-38.
26. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, et al. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46(1):426-29.
27. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:825-35.
28. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 177(7):2870-81.
29. Garcia-Velasco J, Cerillo M, Ornat L. Ultrasonography of pelvic endometriosis. In: Rizk B (ed). *Ultrasonography in Reproductive Medicine and Infertility*. Cambridge University Press 2009: Chapter 17.
30. Garcia-Velasco J, Puente JM. Ultrasound 3D imaging and infertility. In: Rizk B (Eds). *Ultrasonography in Reproductive Medicine and Infertility*. Cambridge University Press 2009: Chapter 9.
31. Rizk B. Endometriosis and in vitro fertilization. A clinical step-by-step course for assisted reproductive technologies. American Society for Reproductive Medicine. 35th Annual Postgraduate Program, 57th Annual Meeting, 2002; 15-23.
32. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, et al. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:426-29.
33. Haney AF. Endometriosis. In: Lobo RA, Mishell DR, Paulson RJ, Shoupe, D (Editors). *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology*, 4th ed. Oxford, U K: Blackwell Scientific; 1997; 653-55.
34. Doody MC, Gibbons WE, Buttram VCJ. Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: Evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1988; 49(1):47-51.
35. Hill JA. Immunology and endometriosis: fact, artifact, or epiphenomenon? *Endometriosis*. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1997;24:291-306.
36. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51.
37. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:252-64.
38. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-49.
39. Rizk B, Abdalla H. Assisted reproductive technology and endometriosis. In: Rizk B, Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, UK: Health Press; 2003:92-102.
40. Buckett WM, Too LL, Tan SL. Treatment of endometriosis associated with infertility – IVF is the best treatment. In: Lemay A, Maheux R (Editors). *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;165-77.
41. Rizk B, Aksel S, Helvacioğlu A. Gamete intrafallopian transfer in patients with pelvic endometriosis. *Gynecol Obstet Reprod Med* 1995;1:124-26.
42. Tan SL, Mason BA, Rizk B, et al. The relation between age and etiology and success in in-vitro fertilisation. 7th World Congress on Human Reproduction, Helsinki, Finland, 1989.
43. Rizk B, Tan SL, Edwards RG. Cumulative pregnancy rates in IVF. British Fertility Society Annual Meeting, The London Hospital, London, December 1989.
44. Society of Assisted Reproductive Technology and U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology success rates – national summary and fertility clinic reports, 2006.
45. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
46. Toya M, Saito H, Ohta N, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73(2): 344-50.
47. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohf J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9:725-29.
48. Diaz I, Navarro J, Blasco L, et al. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74(1):31-34.
49. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):95-103.
50. Rizk B, Rocconi R, Finan M, Pannell L. Proteomics of the eutopic endometrium as a novel non-invasive tool for diagnosis and characterization of endometriosis. 2009, In Press.

Capítulo 17 *Endometriosis y Aborto Involuntario: ¿Hay Alguna Asociación?*

No hay evidencia inequívoca de una asociación entre la endometriosis y pérdida espontánea / recurrente de embarazo. En este capítulo, nos gustaría evaluar la posible relación entre la endometriosis y el aborto espontáneo / involuntario recurrente o el fracaso de la implantación y enfocar posibles explicaciones inmunológicas para la asociación de este tipo.

Definiciones

Aborto

Aborto Clínico

El diagnóstico clínico de aborto espontáneo o aborto involuntario se puede hacer en la presencia de un saco gestacional no evolutivo en la ecografía con una prueba de embarazo positiva o la presencia de tejido coriónico en curetaje uterino a una edad gestacional de menos de 20 semanas. El aborto espontáneo ocurre en aproximadamente el 15-25% de todos los embarazos reconocidos clínicamente.¹

Aborto Preclínico (Embarazo Bioquímico)

Un aborto preclínico o embarazo bioquímico sólo se diagnostica mediante la detección de HCG en suero u orina y es un signo de la implantación del embrión / actividad trofoblástica que no se desarrolla en un embarazo clínico, definido por dos criterios.

Aborto Recurrente

El aborto involuntario recurrente se define generalmente como la aparición de dos o más pérdidas de embarazo clínicamente reconocidas antes de las 20 semanas de gestación. Se presenta en casi el 1% de todas las mujeres. La mayoría de los abortos involuntarios son causados por anomalías cromosómicas (trisomías, especialmente

la trisomía 16, monosomía X, y triploidía). Además de los factores genéticos, anomalías anatómicas (por ejemplo, determinadas malformaciones de Müller), problemas endocrinos (por ejemplo, la deficiencia de la fase lútea), las infecciones y trombofilias (por ejemplo, el síndrome antifosfolípido) se han vinculado al aborto involuntario recurrente.

Tasa de Implantación por Embrión

La tasa de implantación por embrión puede ser definida como el número de sacos gestacionales observados en la ecografía, dividido por el número de embriones transferidos.

Asociación entre la Endometriosis y Aborto Espontáneo / Recurrente

Los datos que apoyan una posible asociación entre la endometriosis y aborto (recurrente) no son convincentes. La mayoría de los estudios disponibles no son al azar, han llegado a conclusiones contradictorias y sólo han estudiado tasas de aborto espontáneo, en lugar de las tasas de aborto involuntario recurrente.²

Según 2 estudios de cohorte,^{3,4} no hay asociación entre la endometriosis y el aborto espontáneo, y no hay correlación entre el grado de la endometriosis y la tasa de aborto espontáneo. De hecho, la tasa de aborto involuntario espontáneo se ha informado ser similar (OR: 1,05, IC 95% 0.71-1.56) en mujeres con endometriosis mínima, leve (32,4%) y aquellas con endometriosis moderada-severa (33,3%).^{4,5}

El efecto del tratamiento quirúrgico laparoscópico de la endometriosis leve mínima en el resultado reproductivo incluyendo aborto involuntario espontáneo ha sido comparado con el efecto de la laparoscopia diagnóstica en dos estudios controlados aleatorios.^{6,7} En el estudio

canadiense,⁷ las pérdidas fetales tempranas se produjeron con la misma prevalencia en el grupo de cirugía laparoscópica (20,6%) como en el grupo de laparoscopia diagnóstica (21,6%). En el estudio italiano multicéntrico,⁶ la prevalencia de aborto espontáneo antes de la laparoscopia fue igualmente observado en el grupo de cirugía laparoscópica (5,8%) como en el grupo de laparoscopia diagnóstica (6,7%). Durante el período de seguimiento después de la laparoscopia, las tasas de aborto fueron también similares en el grupo quirúrgico laparoscópico (16,7%) y en el grupo de laparoscopia diagnóstica (23,1%). Los resultados de ambos ensayos aleatorios,^{6,7} no apoyan la opinión de que el tratamiento laparoscópico de la endometriosis reduce el riesgo de aborto espontáneo en mujeres infértiles en comparación con la laparoscopia diagnóstica.

En conjunto, estos datos no confirman que la endometriosis se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo y que este riesgo se reduce después del tratamiento quirúrgico laparoscópico de la endometriosis.

Endometriosis y el Fallo de Implantación Después de Reproducción Asistida

El fallo de implantación recurrente es habitualmente definido como tres o más intentos fallidos de FIV con transferencia de embriones (ET), o la incapacidad de concebir después de ET de 10 o más embriones, especialmente en pacientes jóvenes que no logran concebir a pesar de ET (múltiple) de embriones de buena calidad.^{8,9}

La etiología de la insuficiencia de implantación recurrente es aún menos comprensible que el de aborto involuntario recurrente. Las posibles causas incluyen aneuploidía embrionaria, las anomalías de la cavidad uterina, la receptividad endometrial alterada y las técnicas de transferencia de embriones subóptimos.¹⁰

Una asociación negativa entre la endometriosis y el resultado reproductivo después de la FIV se ha reportado en un meta-análisis¹¹ con datos agrupados de 22 estudios no aleatorios después de ajuste por variables de confusión, y comparación de pacientes con endometriosis y los controles sin la endometriosis y la infertilidad tubárica. No sólo las tasas de embarazo, sino también las tasas de fertilización, las tasas de implantación, concentraciones pico de estradiol y el número de oocitos recuperados fueron significativamente más bajos en mujeres con endometriosis que en los controles, y estos parámetros fueron negativamente relacionados al grado de endometriosis. De hecho, las tasas de implantación, las concentraciones pico de estradiol y el número de oocitos recuperados fueron significativamente más bajos en las mujeres con

endometriosis moderada-severa, en comparación con las mujeres con endometriosis mínima-leve. En general, los autores de este meta-análisis concluyeron que hubo una reducción del 54% en la tasa de embarazo después de FIV en pacientes con endometriosis, y que el éxito era más pobre, cuando la puesta en escena de la endometriosis es mayor, pero no se presentaron datos sólidos sobre la tasa de aborto espontáneo después de IVF en este meta-análisis.

Se ha postulado que la FIV con ICSI puede mejorar la calidad de los ovocitos y embriones en mujeres con endometriosis. De hecho, no hay pruebas de que la presencia y extensión de la endometriosis tiene un efecto negativo en la implantación y las tasas de embarazo en pacientes tratados con ICSI, pero esta observación se basa en solo dos estudios retrospectivos. Claramente, los ensayos aleatorios que comparan el resultado reproductivo en pacientes con endometriosis después de la FIV y la ICSI son necesarios antes de que esta hipótesis pueda ser aceptada.

En las pacientes tratadas con la tecnología reproductiva asistida (ART), algunos de los datos disponibles sugieren una posible asociación entre aborto espontáneo involuntario y la endometriosis. En un reciente estudio retrospectivo de cohortes el resultado del embarazo después de FIV o ICSI fue evaluado en 1026 pacientes con subfertilidad de causa desconocida (n = 274), subfertilidad asociada a la endometriosis (n = 212), y la infertilidad por factor tubario (n = 540). El grupo de la infertilidad inexplicada tenía una mayor tasa de nacidos vivos en comparación tanto con la endometriosis como con grupos asociados a la infertilidad tubárica. Tanto la tasa de abortos involuntarios espontáneo antes de las 6 semanas de gestación y antes de las 12 semanas de gestación fueron mayores en el grupo de endometriosis que en el grupo sin explicación, respectivamente. En la cohorte total, la probabilidad de aborto involuntario durante el primer trimestre fue mayor si el IMC era > 25 kg / m² en comparación con las mujeres con un IMC <25 kg/m². Tras ajustar por edad e índice de masa corporal (BMI, kg / m²) la probabilidad de aborto involuntario durante el primer trimestre se mantuvo más alta tanto para el grupo de endometriosis [OR = 1.96 IC 95% = 1,25 a 3,09] en comparación con el grupo sin explicación. Estos datos fueron confirmados en otro estudio realizado en pacientes de ART reportando que la prevalencia de abortos espontáneos fue significativamente mayor en mujeres con endometriosis que en mujeres infértiles sin endometriosis 126/457 (27,6%) versus 36/200 (18,0%), OR = 1,7, 95% IC = 1,1 a 2,6, p = 0,01).⁸

En conjunto, estos estudios sugieren que la FIV se asocia con éxito en la reproducción y la alteración de una mayor tasa de aborto espontáneo en mujeres con endometriosis en comparación con los controles.

Los Posibles Mecanismos Implicados en la Reducción de las Tasas de Implantación Después de ART en Mujeres con Endometriosis

Los mecanismos inmunobiológicos implicados en la fisiopatología de la endometriosis han sido ampliamente estudiados. La endometriosis se asocia con aumento de la inflamación tanto en la cavidad pélvica y en la sangre periférica.² Sin embargo, también se ha postulado que hay una vigilancia inmunológica defectuosa en pacientes con endometriosis. La aparición de un exceso de proteínas de endometrio en la cavidad pélvica durante la menstruación retrógrada puede provocar una respuesta autoinmune, ya sea la tolerancia inmunológica o el rechazo del homoinjerto con potencial aloantigénico, resultando bien en el desarrollo de la endometriosis o el mantenimiento de una pelvis normal, respectivamente.¹⁵ Cambios inmunológicos humorales en mujeres con endometriosis son fenómenos autoinmunes, tales como anticuerpos contra los antígenos de endometrio, y activación de células autoinmunes B policlonales generalizadas.¹⁴

Autoanticuerpos Anti-endometriales

Las concentraciones de transferrina, hierro y glicoproteína alfa 2—heat shock son elevadas en los PF de los pacientes con endometriosis en comparación con los controles.^{16,17} Concentraciones altas de hierro pueden ser perjudiciales para la calidad de los ovocitos.¹⁵ Inmunoglobulinas endógenas (Ig) G derivadas de suero y líquido peritoneal (PF), se ha demostrado en estudios inmunohistoquímicos de unirse específicamente a la transferrina y glicoproteína alfa 2—heat shock en las células del epitelio glandular del endometrio. Estos autoanticuerpos contra la transferrina, y glicoproteína alfa 2—heat shock afectan

negativamente el movimiento del espermatozoides in vitro y la supervivencia y su presencia puede afectar la fertilidad en pacientes con endometriosis.¹⁵

Autoanticuerpos Anti-laminina-1

La laminina se piensa que mejorará la adhesión del trofoblasto a la matriz materna en el periodo peri-implantación, que se requiere para el anclaje inicial y la migración de las células trofoblásticas en la decidua materna durante la implantación, y para regular la proliferación y la diferenciación del trofoblasto durante la implantación y la placenta a través de una interacción con los receptores de la integrina. Los estudios en animales han demostrado que la inmunización de los monos con la laminina-1 puede llevar a la embriotoxicidad de sus sueros, infertilidad o aborto espontáneo.¹⁸ En los seres humanos, anti-laminina-1 IgG ha sido reportado en mujeres infértiles con endometriosis leve a grave y la laminina-1 ARNm también se puede detectar en las lesiones de endometriosis.¹⁸ En las mujeres con abortos recurrentes (dos o más abortos involuntarios consecutivos), las concentraciones más altas de anti-laminina-1 IgG se asociaron con aborto involuntario recurrente y subsecuente resultado de embarazo de abortos recurrentes.¹⁹

Otros Autoanticuerpos

Numerosos autoanticuerpos en el pasado han sido asociados con pérdida recurrente de embarazo y el fracaso de reproducción después de la reproducción asistida. El primer estudio para llamar la atención sobre el efecto de los autoanticuerpos circulantes en el éxito de los procedimientos de IVF en mujeres con endometriosis fue llevado a cabo por Dmowski y colaboradores. En un estudio retrospectivo,²⁰ se estudió el efecto de los autoanticuerpos en el resultado durante 237 ciclos de FIV consecutivos en 193 mujeres (119 ciclos en 84 mujeres con y 118 ciclos en 109 mujeres sin endometriosis). Estos anticuerpos fueron IgG, IgM e IgA isotipos de anticuerpos a cardiolipina, fosfatidilserina (PS), (fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfatado

Tabla 17-1: Proporción de pacientes con pérdida de preñez recurrente, falla de implantación después de ART y endometriosis que tienen auto-anticuerpos positivos para ANA, APA y ATA (basado en Kaider et al. 1999)

	<i>Pérdida de preñez Recurrente (%)</i>	<i>Falla de Implantación después de ART (%)</i>	<i>Endometriosis (%)</i>
ANA Positivo	35.1	33.6	21.7
APA Positivo	22.5	27.9	21.7
ATA Positivo	22.8	15.6	8.7

ANA; anticuerpos antinucleares; APA = anticuerpos antifosfolípidos; ATA = anticuerpos antitiroideos; ET= transferencia de embrión.

(PA), histona 2A (H2A) y 2B (H2B) fracciones, una sola cadena de ADN (ssADN) y ADN de doble cadena (dsDNA). Los autoanticuerpos fueron positivos (tres o más) en el 50% de los pacientes con endometriosis. Las tasas de embarazo fueron dos veces más bajas en el grupo de autoanticuerpos positivos (23%) en comparación con el grupo de autoanticuerpos negativos (46%).

Otros investigadores evaluaron 591 mujeres con falla reproductiva de la presencia de varios diferentes anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antifosfolípidos (APA), anticuerpos antitiroideos (ATA) y anticoagulante lúpico. Los pacientes se dividieron en diferentes grupos: la pérdida del embarazo recurrente (n = 302, un mínimo de tres abortos involuntarios), subfertilidad de causa desconocida (n = 97), fallo de implantación recurrente después de fecundación in vitro / transferencia de embriones (n = 122), disfunción ovárica (n = 47) y la endometriosis (n = 23). Los resultados se muestran en la **Tabla 17-1**. Al menos un resultado positivo se observó en el 74% de los pacientes con pérdida recurrente de embarazos, el 70% de los pacientes con la falla en FIV / transferencia de embriones y el 52% de los pacientes con endometriosis, pero sólo en el 10% de los controles normales fértiles. El anticoagulante lúpico no se encuentra incrementado en ningún subgrupo. Se concluyó que la presencia de estos anticuerpos fue significativamente más frecuente entre las mujeres con falla reproductiva que en los controles fértiles. Dado que tanto los pacientes con pérdida recurrente de embarazo y en pacientes con endometriosis son positivos para las pruebas similares en este estudio,²¹ puede ser tentador postular que existe un vínculo inmunológico entre estas dos condiciones. Sin embargo, esta hipótesis no está respaldada por pruebas clínicas significativas: una asociación entre la endometriosis y la pérdida recurrente de embarazo no se ha observado hasta ahora.

Cambios Inmunológicos Medidos por Células en Endometriosis

La endometriosis es un proceso local inflamatorio pélvico con concentraciones alteradas y función de las células inmune-relacionadas en el líquido peritoneal, incluyendo aumento de las concentraciones de citoquinas, factores de crecimiento y los macrófagos activados, que pueden tener un efecto adverso sobre la función espermática y la supervivencia embrionaria.²² Estos factores inflamatorios pueden ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas, ilustrado por la observación de que la inhibición selectiva del factor de necrosis tumoral a (TNF α), puede prevenir el desarrollo de la endometriosis en los babuinos.²³

Tabla 17-2: Revisión de proteínas específicas (principalmente citoquinas, angiogénicas, factores de adhesión y crecimiento) con aumento de expresión reportado en el fluido peritoneal y lesiones endometriósicas de mujeres con endometriosis cuando es comparado a controles endo = endometriosis)

Proteínas	Peso Molecular (kDa)	Fluido peritoneal	Endo-lesión
IL-6	23-30 kDa	↑	
IL-8	8kDa	↑	↑
VEGF	32-42	↑	
TNF alpha	17.5 kDa	↑	
Similar- insulina actor de crecimiento en lazante proteína-3 (IGF-BP 3)	17.7 kDa		↑
IL-10	39 kDa	↑	
MMP-1	54 kDa		↑
MMP-9	92 kDa		↑
Transgelin	22-23 kDa		↑
TGF- β	dimérico (25 kDa)	↑	
ICAM-1	85-110 kDa		↑
IL-1 β	17 kDa	↑	
IL-12	75 kDa	↑	
CA-125	200 kDa	↑	
Aromatasa	58 kDa		↑
RANTES	8 kDa	↑	
COX-2	72 kDa		↑
MCP-1	8.7 kDa	↑	↑
HGF	85 kDa	↑	
CD44	85-90 kDa	↑	
Receptor chemokina cognate 1 (CCR1)	41 kDa	↑	
Bcl-2 (célula B linfoma/leukemia-2)	26 kDa		↑
Factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF)	45-100 kDa	↑	

IL = interleukin, VEGF = factor de crecimiento vascular endotelial, TNF = factor de necrosis de tumor, MMP = matriz metaloprotease, TGF = factor de crecimiento transformante, ICAM = molécula de adhesión intercelular, CA-125 = antígeno de cáncer 125, RANTES = regulado después de la activación de célula normal T expresada y secretada, COX-2 = cyclooxygenase-2, HGF = factor de crecimiento hepatocito, MCP = proteína monocita quimotáctica, Bcl-2 – proteína mitocondria

Los macrófagos peritoneales son las principales células residentes en la cavidad peritoneal, y su número, la concentración y la actividad es mayor en pacientes con endometriosis que en los controles.²⁴ Los linfocitos T han demostrado tener deterioro de la función en la endometriosis, especialmente las células Th1.²⁴

Alteración de la función de células natural killer (NK) es sugerida por la observación de que la concentración de interferongamma, producida por las células NK, se reduce en PF de pacientes con endometriosis en comparación con los controles.²⁵ Por otra parte, la reducción de la citotoxicidad NK en el líquido peritoneal²⁵ puede contribuir a una disminución de la citotoxicidad hacia las lesiones de endometriosis ectópicas.²¹ Sin embargo, es difícil conciliar la evidencia de inflamación subclínica pélvica en mujeres con endometriosis con la hipótesis de que la endometriosis es un estado de vigilancia inmunológica reducida.

Las Citocinas

Dado que los dos ovarios y las trompas de Falopio están bañados en PF (líquido peritoneal), el aumento de la concentración de citocinas relevantes en PF puede estar relacionado con la infertilidad y el éxito reducido de FIV en las mujeres con endometriosis.²⁴ Estas citocinas del PF no sólo son producidas por células inmunes peritoneales, sino también por las lesiones de endometriosis.²⁴ Una visión general de citocinas relevantes peritoneales se presenta en la **Tabla 17-2**.

En las mujeres con endometriosis, una alteración intrínseca de la esteroidogénesis de células granulosas, la función folicular y del ovocito se ha reconocido como una causa importante de contribución de las subfertilidad asociada y el fracaso de la implantación después de ART.^{1,26} Las células granulosas de las mujeres con endometriosis tienen también una mayor incidencia de apoptosis, más alteraciones del ciclo celular y una mayor incidencia del estrés oxidativo que los de las mujeres con infertilidad causada por otras patologías.²⁷ Se ha propuesto que el aumento de la concentración de citoquinas inflamatorias PF como IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 en el PF en las mujeres con endometriosis puede activar varios inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina en varias células.²⁷ Por otra parte, la concentración de TNF α se ha demostrado que se aumenta en el líquido folicular de mujeres con endometriosis en comparación con los controles, y sus concentraciones están relacionadas con ovocitos de mala calidad.² Las alteraciones en el contenido líquido folicular de mujeres con endometriosis pueden dar lugar a los

ovocitos de mala calidad y por lo tanto en los embriones de menor calidad.^{27,28}

Efectos sobre el Desarrollo Embrionario Temprano

Varios investigadores han informado de un aumento del número de sucesos aberrantes nucleares y citoplásmicos en los embriones, disminución de las tasas de división de embriones, el aumento de porcentaje de detención del desarrollo, y una disminución significativa en el número de blastómeros en mujeres con endometriosis en comparación con los controles,² posiblemente también asociados con las alteraciones PF mencionadas anteriormente.¹⁴

El Aborto y Genes Expresados Aberrantemente y Genes y Productos Génicos en el Endometrio

El endometrio es receptivo a la implantación embrionaria, durante una bien definida "ventana de implantación en la fase de secretora media, cuando aparecen pinopodos en la superficie del endometrio. Los genes y productos génicos expresados aberrantemente en el endometrio de mujeres con endometriosis incluyen la aromatasa, endometrio factor de sangrado, factor de crecimiento de hepatocitos, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, los genes homeobox A-10 y A-11, factor inhibidor de leucemia, metaloproteinasas-7 y -11 de matriz y receptores de progesterona.²²

La aromatasa sólo se expresa en el endometrio ectópico eutócico de las mujeres con endometriosis, pero no en el endometrio de mujeres sanas.²⁹ El factor de sangrado endometrial es regulado a la baja durante la ventana de implantación. Es un marcador de no receptividad uterina y es expresado de forma abundante durante la ventana de implantación en mujeres con endometriosis e infertilidad.²

Metaloproteinasas de matriz extracelulares degradan los componentes extracelulares de la matriz, y se expresan normalmente en el endometrio durante la degradación menstrual y posterior crecimiento del endometrio mediado por estrógeno, y son eliminados por la progesterona durante la fase secretora. Se ha demostrado que existe una expresión persistente de MMP-7 y -11 durante la fase secretora en mujeres con endometriosis en comparación con los controles, probablemente causada por interacciones complejas entre la progesterona y citoquinas locales.³⁰

La cadena α V β 3 integrina es co-expresada con otras integrinas específicas sólo durante la ventana de implantación, y es un biomarcador de la receptividad endome-

trial.³¹ En las mujeres con endometriosis, parece que la expresión $\alpha V\beta 3$ de la integrina se reduce.³¹ Se sugirió que un efecto directo se ejerce sobre el endometrio por factores inflamatorios contenidos en el PF de las mujeres con endometriosis.

Estudios de Micro Array han demostrado una regulación al alza marcada de ARNm de citoquinas, factores de crecimiento y otros productos de genes en las células del estroma decidualizado de las mujeres con endometriosis en comparación con los controles, sugiriendo interacciones paracrinas entre el estroma y otras poblaciones de células endógenas y transitorias en el endometrio y en el embarazo temprano.²² Los candidatos de genes candidatos implicados en el fallo de implantación y la infertilidad en la endometriosis incluyen GlcNAc6ST, olfactomedin, C4BP, IL-15, Dickkopf-1, fosforilasa purinucleoside, pentraxina neuronal II, glicodelina, S100E y BSEP.³² Sin embargo, otros genes candidatos también pueden promover un entorno inhóspito del endometrio para la implantación embrionaria, debido a la toxicidad de embriones, la disfunción inmune, respuestas inflamatorias o de apoptosis.³²

Recientemente, Montgomery et al revisaron estudios de cartografía genética en la endometriosis y las perspectivas de encontrar vías de genes que contribuyen a la enfermedad utilizando las últimas estrategias de todo el genoma.³³ Las variantes genéticas en 76 genes han sido examinadas para la asociación, pero ninguna muestra evidencia convincente de replicación en múltiples estudios. Aunque hay evidencia de ligamiento genético en los cromosomas 7 y 10, los genes (o variantes) en estas regiones que contribuyen al riesgo de la enfermedad aún no se han identificado.³³

Aunque los datos arriba mencionados sugieren que la razón principal del fracaso reproductivo en mujeres con endometriosis se encuentra se encuentra en la inmunobiología alterada del endometrio durante la ventana de implantación, se ha demostrado que los pacientes con endometriosis que reciben óvulos donados tienen las mismas posibilidades de implantación y el embarazo como receptoras de ovocitos sin endometriosis, si los ovocitos donados proceden de donantes sin endometriosis conocida. Sin embargo, los pacientes que recibieron los embriones procedentes de óvulos procedentes de ovarios endometriósicos mostraron una tasa de implantación significativamente reducida en comparación con el resto de grupos.³⁴ Estos datos sugieren que la función endometrial disfuncional no es responsable del fracaso de la implantación de la endometriosis asociada en un contexto de IVF. Por el contrario, la infertilidad relacionada con

endometriosis y el fallo de implantación pueden estar más relacionados con alteraciones en el ovocito, que a su vez generan embriones con disminución de la capacidad de implantar.

Prevención del Aborto (recurrente) en Mujeres con Endometriosis

Como se propone en las directrices ESHRE para la endometriosis, el tratamiento de la endometriosis debe ser individualizada, teniendo en cuenta el problema clínico en su totalidad, incluyendo el impacto de la enfermedad y el efecto de su tratamiento sobre la calidad de vida.³⁵ También es importante la participación de la mujer en todas las decisiones, para ser flexibles en la consideración de enfoques diagnósticos y terapéuticos, y para mantener una buena relación con el paciente. Puede ser conveniente buscar el consejo de colegas más experimentados o para referir a la mujer a un centro con la experiencia necesaria para ofrecer todos los tratamientos disponibles en un contexto multidisciplinario.³⁵

Intervenciones Específicas

Cuando la endometriosis coexiste con otras condiciones médicas que causan aborto recurrente, la estrategia de tratamiento debe ser específica para estas condiciones médicas (por ejemplo, en el caso del síndrome antifosfolípido, la administración de aspirina y heparina de bajo peso molecular).

Intervenciones No Específicas

Aunque no parece haber ningún mecanismo biológico para la atención de apoyo para reducir abortos involuntarios, se ha demostrado que la atención adecuada y el apoyo para disminuir la tasa de aborto involuntario en las mujeres que sufren inexplicables abortos involuntarios recurrentes. Para casi la mitad de las mujeres que sufren abortos involuntarios recurrentes, ninguna causa conocida puede ser identificada. Se han realizado estudios, en los que estas mujeres recibieron asesoramiento prenatal específico; estrecha supervisión semanal por ecografía en una clínica dedicada al embarazo precoz dedicado hasta la semana 12 de gestación y el apoyo emocional formal.³⁶ La progesterona se puede utilizar para la prevención de abortos involuntarios recurrentes de acuerdo con un número limitado de RTCs realizados en pequeños grupos de pacientes.³⁷ El papel de las vitaminas y agentes relajantes uterinos no está claro en la actualidad. El papel de la inmunoterapia costosa (IVIG) sigue siendo muy controvertido y no debe utilizarse fuera de un contexto de investigación.

Resumen

En este capítulo hemos revisado la falta de asociación entre la endometriosis (y su tratamiento), el aborto espontáneo y aborto recurrente, y la posible asociación entre la endometriosis y fallos en la reproducción después de la FIV. Aunque varios factores inmunológicos han sido identificados que podrían afectar a / poner en peligro la implantación del embrión y la fertilidad espontánea en pacientes con endometriosis, parece que el resultado reproductivo afectado luego de ART en mujeres con endometriosis en comparación con los controles se relaciona con alteraciones en el folículo u ovocito, resultando en embriones con una disminución de la capacidad para implantar o llevar a un nacimiento vivo.

Referencias

- Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18: 363-68.
- Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online* 2006;13:58-64.
- Matorras R, Rodriguez F, Guttierrez de Teran G et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 1998; 7: 101-05.
- Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease *Fertil Steril* 2008; 89: 538-45.
- Revised American Society for reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
- Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-34.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis *N Engl J Med* 1997;337: 217-22.
- Mataliotakis I, Cakmak H, Dermitzaki D, Zervoudis S, Goumenou A, Fragouli Y Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24:194-98.
- Taranissi M, El-Thoukhy T, Verlinsky Y Influence of maternal age on the outcome of PGD for aneuploidy screening in patients with recurrent implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 10:628-32.
- Urman B, Yakin K, Balaban B Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 11: 382-91.
- Barnhart K, Duns Moor-Su R, Coutifaris C Effect of endometriosis on in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
- De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C et al. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol* 2005; 57:257-67.
- Omland AK, Abyholm T, Fedorcsak P, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005; 20:722-27.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
- Mathur SP Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol* 2000;44:89-95.
- Mathur SP, Lee JH, Jiang H et al. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999; 29:121-27.
- Defrère S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2008 ;14: 377-85.
- Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod* 2003;18: 544-49.
- Inagaki J, Matsuura E, Nomizu M et al. IgG anti-laminin-1 autoantibody and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:232-38.
- Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, et al. The effect of endometriosis, its stage and activity and of autoantibodies on in vitro fertilisation and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995; 63:555-62.
- Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335-46.
- Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 25-64.
- D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S et al. Recombinant Human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug controlled study. *Biol Reprod* 2006;74: 131-36.
- Wu MY, Ho HN The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:285-96.
- Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 287-92.
- Cahill DJ, Hull MGR Pituitary ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 56-66.
- Pellicer A, Albert C, Garrido N et al. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil* 2000; Suppl. 55, 109-19.
- Saito H, Seino T, Kaneko T et al. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53: 46-51.
- Bulun SE, Mahendroo MS, Simpson ER. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or deciduas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1458-63.
- Osteen KG, Keller NR, Feltus FA, Melner NH Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in the normal human endometrium. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1999; 48: 2-13.
- Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-95.
- Kao LC, Germeyer A, Tulac S et al. Expression profiling on endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870-81.
- Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14: 447-57.
- Garcia-Velasco JA, Arici A Is the endometrium or oocyte/ embryo affected in endometriosis? *Hum Reprod* 1999;14 (Suppl. 2): 77-89.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-704.
- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-89.
- Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003511.

Capítulo 18 *Tecnología de Reproducción Asistida y Endometriosis*

¿Cuál es la Verdadera Oportunidad de Concebir? ¿Vale Realmente la Pena el Esfuerzo?

La endometriosis es una enfermedad desafiante que se caracteriza por la presencia y la proliferación de ambas glándulas endometrial y estroma fuera de la cavidad uterina. Afecta aproximadamente el 10-20% de la población femenina de la edad reproductiva y sobreviene en los pacientes de todos los grupos étnicos y grupos sociales. Sólo unos pocos casos se han descrito en los adolescentes y/o mujeres posmenopáusicas. Aunque la relación entre la endometriosis y la infertilidad es bien documentada, debido a la mayor prevalencia global de la enfermedad reportada en mujeres infértiles, algunos autores todavía debaten la verdadera incidencia de la infertilidad en los pacientes de endometriosis. El mecanismo exacto sigue siendo poco claro y una relación de causa y efecto no ha sido establecida.¹

Esto no significa que todas las mujeres con endometriosis son infértiles o necesitan técnicas de reproducción asistida (TRA). De hecho, muchas mujeres con endometriosis son fértiles y se reproducen con éxito. Sin embargo, su fecundidad o posibilidades de lograr el embarazo por mes parece ser reducida, debido a que la endometriosis puede tener efectos adversos sobre varios aspectos de la fisiología reproductiva, incluyendo la foliculogénesis, la ovulación, la motilidad espermática, la fertilización y la calidad del embrión.^{1,2}

La fecundidad se define como la probabilidad de que una mujer logre un nacimiento vivo para cualquier mes dado.³ En parejas normales, la tasa de fecundidad mensual (TFM) está en el rango de 0.15 a 0.20 por mes.⁴ En las mujeres no tratadas con endometriosis e infertilidad, la TFM es de 0.02 a 0.10.⁵ El estudio prospectivo de Jansen et al demostró que la endometriosis es un factor

perjudicial para las mujeres sometidas a la inseminación artificial e informó que la TFM fue de 0.12 en mujeres sin endometriosis y 0.036 en aquellas con mínima endometriosis.⁶ Sin embargo, otros autores han señalado que la fecundidad de las mujeres con endometriosis mínima o leve es similar al de las mujeres sanas sometidas a la inseminación artificial, en términos de tasas acumulativas de embarazo (TAE), por lo que estas mujeres no deben ser tratadas por un período de prueba de al menos 18 meses.^{7,8} En contraste, el Grupo Canadiense de Colaboración sobre la endometriosis ha comparado los resultados después de la resección o ablación laparoscópica versus manejo expectante de la endometriosis para determinar si la cirugía laparoscópica mejora la fecundidad en mujeres infértiles con enfermedad mínima o leve. Se siguieron a 341 mujeres infértiles con la endometriosis mínima o leve durante 36 semanas después de la cirugía laparoscópica. La TFM por persona fue de 0.047 y 0.024 en los grupos tratados y de control, respectivamente. Se concluye que la resección quirúrgica aumenta las tasas de fecundidad en pacientes con endometriosis en estadio I/II.⁹

Por el contrario, el Grupo Italiano para el Estudio de la Endometriosis realizó un ensayo aleatorizado, controlado¹⁰ a fin de definir la mejora con la resección o ablación de la endometriosis mínima y leve. Los investigadores compararon dos grupos de tratamiento, la laparoscopia diagnóstica sola frente a la resección o ablación de las lesiones visibles. No encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de concepción: 12 (24%) en la resección o grupo de ablación y 13 (29%) en el grupo sin tratamiento. Por último, la tasa de natalidad de 1 año era de 10 de las 51 mujeres (20%) en el grupo de resección/ablación y de 10 de 45 (22%) en el grupo sin tratamiento. Basándose en estos informes, los resultados no confirman que la resección o ablación de la endometriosis mínima

y leve aumenta el riesgo a corto plazo de embarazo en mujeres infértiles en comparación con la laparoscopia diagnóstica solamente.

Aunque la fecundidad se mejoró considerablemente en el ensayo quirúrgico de Canadá, la fecundidad permaneció significativamente menor que la observada en mujeres en edad fértil normal. Así, las mujeres infértiles que han sido diagnosticadas con endometriosis deben comenzar el TRA, en un período de tiempo razonable, teniendo en cuenta que probablemente tienen menos posibilidades de concebir naturalmente por su cuenta. Este período debe ser establecido como un año para las pacientes de menos de treinta y cinco años, con un mínimo de endometriosis leve, pero debe ser fijado en seis meses en los pacientes de más de treinta y cinco años y en aquellos con enfermedad grave. Así, finalmente podemos concluir que el tratamiento de pacientes con endometriosis con TRA es útil para mejorar la posibilidad de un embarazo viable.

¿Dónde está Exactamente Localizado el Problema de la Endometriosis?

Muchos factores han sido descritos como causa de la disminución de la fertilidad en pacientes con endometriosis sin la participación de las trompas. Aunque puede afectar el proceso reproductivo en los diferentes niveles, el TRA debe permitir superar estos obstáculos, pero esto queda por determinar. Algunas de las posibles causas de la infertilidad son foliculogénesis defectuosa, mala calidad de los oocitos, folículo luteinizado sin ruptura, alteración de la permeabilidad y la funcionalidad tubárica, la disminución de la motilidad del espermatozoides en el útero, la reducción de fecundación de oocitos, la división más lenta de embriones y la implantación reducida de embriones.¹¹

Uno de estos factores, el ambiente folicular alterado, fue estudiado por Harlow et al,¹² quien investigó la actividad de producción de estradiol (actividad de la aromatasa) y la progesterona de las células de granulosa recién aisladas de las mujeres con endometriosis leve y de un grupo de control con infertilidad inexplicable o de trompas, sometidas a FIV durante ciclos no estimulados o estimulados de gonadotropina. Se encontró una menor actividad de la aromatasa media basal y producción de progesterona, así como una reducción de la fertilización y la tasa de división en oocitos maduros de las mujeres con endometriosis. Por lo tanto, un defecto en la esteroidogénesis de células de granulosa asociada con la endometriosis podría afectar negativamente a la función del oocito y puede explicar en parte la reducción de la capacidad fecundante. También se evaluó el medio

endocrino para determinar la producción de esteroides de las células de la granulosa de mujeres con endometriosis.¹³ Los experimentos *in vitro*, confirmaron que, en condiciones basales y tras la estimulación con hCG, las células de las mujeres con endometriosis mostraron una producción de esteroides diferencial que puede tener un impacto en la calidad de los ovocitos.

El papel del estrés oxidativo en la infertilidad asociada con la endometriosis ha sido ampliamente estudiado en los últimos años por Gupta et al. Los marcadores de estrés oxidativo, como la producción de grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno, los altos niveles de óxido nítrico y sintetasa de óxido nítrico, y otros han sido encontrados en el endometrio y en el líquido peritoneal y folicular de las mujeres con endometriosis. El daño creciente del ADN en el oocito inducido por el estrés oxidativo puede contribuir a la calidad más pobre del óvulo/embrión, a tasas menores de fertilización y de implantación, y al aumento de las tasas de aborto involuntario en estas pacientes.¹⁴

La calidad del embrión puede ser alterada en mujeres con endometriosis. Las observaciones clínicas sugieren que la tasa de implantación puede verse disminuida en estas pacientes.^{15,16} Para solucionar este problema, Pellicer et al¹⁷ evaluaron el desarrollo del embrión *in vitro* en mujeres con y sin endometriosis sometidas a FIV. Estos mostraron un número significativamente reducido de blastómeros en embriones de pacientes con endometriosis en comparación con los controles ($P < 0.04$), así como una mayor incidencia de embriones detenidos después de 72hrs. de cultivo *in vitro* ($P < 0.05$). Esta constatación nos lleva a sugerir que la implantación reducida observada en pacientes con endometriosis puede deberse a una reducción en la calidad del embrión. Las pruebas de confirmación provienen de programas de donación de oocitos, donde las tasas de éxito no se ven afectadas por la presencia de la endometriosis y son comparables a los resultados siguientes a la donación de oocitos para otras indicaciones. Los pacientes con endometriosis severa reciben óvulos de donantes de oocitos sanos y muestran una excelente implantación y tasas de embarazo.¹⁸

Selección Adecuada de Pacientes y Tratamiento Adecuado

Inseminación Intrauterina (IIU) e Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC)

Ha sido ampliamente descrito en la literatura empírica que el tratamiento con COH e IIU es beneficioso en parejas con infertilidad persistente sin explicación.¹⁹ Aunque este

tratamiento también parece ser eficaz en pacientes con endometriosis, parece que hay cierta controversia sobre este tema entre los autores. Algunos han informado sobre menores tasas de fecundidad y de embarazo en pacientes con endometriosis, mientras que otros encuentran una disminución de la tasa sólo en la enfermedad leve a severa.

Las directrices ESHRE para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis recomiendan que el tratamiento con IUI mejora la fertilidad en endometriosis mínima-leve (evidencia 1b): COH e IUI es efectivo pero el rol de IUI no estimulada es incierto, sobre la base de una revisión sistemática.²⁰

Tummon et al²¹ informaron en un ensayo controlado aleatorizado sobre la eficacia de COH y IUI versus conducta expectante en 311 ciclos en 103 parejas, en los cuales la infertilidad se asocia sólo con endometriosis mínima o leve (diagnosticado por laparoscopia 12 meses antes). La estimulación ovárica se realizó con FSH, y la tasa de nacidos vivos fue la principal medida de resultado. La tasa de nacimientos vivos fue de 11% (14 de 127) en COH y ciclos IUI y el 2% (4 de 184) en los ciclos sin tratamiento, con un cociente de probabilidades de 5.6 (IC del 95% 1.8 a 17.4) a favor de COH y IUI. En la misma línea, Ozkan et al²² concluyeron en un estudio reciente que HOC con IUI se recomienda en endometriosis de fase temprana y corregida quirúrgicamente cuando la anatomía de la pelvis es normal.

Una meta-análisis de Hughes²³ mostró que ambas COH y IUI en pacientes con infertilidad persistente aumentaron significativamente las tasas de fecundidad. Veintidós ensayos contribuyeron con un total de 5,214 ciclos a este análisis. La evidencia mostró un aumento de la fecundidad de 2 veces con FSH, un aumento de aproximadamente 3 veces con la IUI, y un aumento de 5 veces cuando ambos se utilizaron en comparación con los ciclos sin tratamiento (cocientes de probabilidades ajustados para la probabilidad de concepción por ciclo). Los datos no ajustados son los siguientes: 4.6% en todos los ciclos de citrato de clomifeno y no estimulados contra 11.7% en todos los ciclos de FSH; de manera similar, los cocientes son 3.7% con el coito programado y 9.4% con IUI. Además, los autores encontraron que algunos factores de infertilidad independientes, como la endometriosis, podrían reducir la eficacia del tratamiento en aproximadamente la mitad. Omland et al,²⁴ en un estudio de cohorte prospectivo incluyeron 168 pacientes con infertilidad inexplicada o endometriosis mínima-leve (diagnosticado por laparoscopia) sometidas a HOC e IUI, informaron de una tasa de embarazo significativamente

Tabla 18-1: Factores relacionados a infertilidad en enfermedad de endometriosis

- Ambiente folicular alterado
- Calidad de ovocito perjudicada
- Tasa de implantación reducida
- Receptividad endometrial
- Efecto gametotóxico inducido por endometriosis
- Permeabilidad y funcionalidad tubal alterada
- Anatomía de pelvis distorsionada

mayor en el grupo de la infertilidad inexplicada (33.3% vs 16.3% [$p < 0.05$]).

Como hemos visto, HOC e IUI son buenos métodos para el tratamiento de la infertilidad inexplicada, pero en cuanto a la infertilidad asociada-endometriosis encontramos diferentes opiniones y muchos estudios no concluyentes. Teniendo en cuenta este problema, debemos tomar una decisión sobre qué tratamiento ofrecer a nuestros pacientes.

En un esfuerzo por identificar diferentes factores pronósticos asociados con los resultados del tratamiento, Nuojuia et al²⁵ analizaron en forma retrospectiva 811 HOC y ciclos de IUI usando el citrato de clomifeno/gonadotropina menopáusica humana (GMH). El estudio evaluó diferentes etiologías de la infertilidad, incluyendo la endometriosis mínima (estadio I) y leve (estadio II). La menor tasa de embarazo por ciclo (6.5%, 9/138) se encontró en pacientes con endometriosis. Esta es levemente más baja que la reportada previamente por Tummon et al (9-16%).²¹ Estos resultados sugieren que puede haber otros factores que afectan la fertilidad en pacientes con endometriosis, además de la permeabilidad tubárica, aunque esto no está claro. Los datos de todos estos estudios podrían sugerir que la FIV puede superar algunos de estos factores (**Tabla 18.1**).

Por el contrario, un estudio de cohorte reciente retrospectivo, controlado, de Werbrouck et al²⁶ pone en duda lo anterior y sugiere otra hipótesis interesante, suponiendo un PR por ciclo igual o superior y un índice acumulativo de natalidad en vivo después de HOC e IUI en las mujeres tratadas con endometriosis mínima a leve tratada recientemente quirúrgicamente. El estudio incluyó a 107 pacientes sometidas a 259 ciclos de HOC (23 ciclos con citrato de clomifeno y 236 con gonadotropinas) y la IUI. El grupo de la endometriosis constó de 58 pacientes recientemente operadas (dentro de 7 meses antes del inicio del tratamiento), 41 por mínima y 17 por endometriosis leve. La principal medida de resultado fue un PR clínico por ciclo y la tasa acumulada de nacidos vivos dentro de los cuatro ciclos de tratamiento. El PR

por ciclo en mujeres con endometriosis mínima (21%) o leve (18.9%) fue similar a las mujeres con infertilidad inexplicada (20.5%). La tasa acumulada de nacidos vivos fue también comparable en mujeres con endometriosis mínima, endometriosis leve y la infertilidad inexplicada (70.2%, 68.2% y 66.5%, respectivamente).

Aunque todavía hay mucha controversia sobre este tema, tenemos que determinar la mejor opción de tratamiento para cada paciente en función de factores adicionales como la edad, cirugía previa para la endometriosis, la reserva ovárica, el factor masculino (asociado o no), las cuestiones sociales y emocionales y, por supuesto, la historia obstétrica anterior. Con toda esta información y el diagnóstico correcto de la etapa actual de la endometriosis, debemos tomar la decisión más adecuada para proporcionar el tratamiento más preciso.

En nuestra institución, si la paciente tiene al menos una trompa permeable y está en 38-40 años de edad con los parámetros normales en el semen de su pareja, sugerimos iniciar con la IIU en combinación con HOC hasta 3 intentos. Reconociendo una menor tasa de éxito en comparación con pacientes de "buen pronóstico" (20% por ciclo), todavía hay una oportunidad de 8% de lograr el embarazo. Según la gravedad de la enfermedad, la edad de la paciente, y teniendo en cuenta su ansiedad con la infertilidad, es posible reducir el número de intentos a 1 o 2 y en algunos casos seleccionados, comenzar directamente con la FIV, sobre todo en la endometriosis severa con cirugía anterior, donde las adherencias pueden comprometer la funcionalidad de las trompas.

Fertilización In Vitro

Según la directrices de ESHRE 2005 para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, la FIV es un tratamiento adecuado, especialmente si se compromete la función de las trompas, si también hay infertilidad por factor masculino, y/o cuando han fracasado otros tratamientos - (nivel de evidencia 2b). Las tasas de embarazo de FIV son más bajas en pacientes con endometriosis que en aquellos con infertilidad tubárica - (nivel de evidencia 1a).²⁰

En 2002, un meta-análisis fue realizado por Barnhart et al,¹⁶ que incluyó veintidós estudios publicados. Las principales medidas de resultado fueron las tasas de embarazo, la tasa de fertilización, las tasas de implantación y el número de oocitos recuperados en pacientes con endometriosis y en los controles. La tasa de embarazo fue significativamente menor para las pacientes con endometriosis (coeficiente de probabilidad, 0.56; 95% intervalo de confianza, 0.44-0.70) en comparación con las pacientes de infertilidad asociadas con factor tubárico

(controles). Una disminución en las tasas de fertilización y de implantación y una disminución significativa en el número de oocitos recuperados de pacientes con endometriosis también se demostraron, así como una diferencia en las concentraciones máximas de estradiol (E2). Cuando compararon las mujeres con endometriosis en estadio III o IV con las mujeres con infertilidad tubárica, una tasa de embarazo disminuida fue confirmada (OR, 0.46; CI, 0.28-0.74). Lo mismo también se ha demostrado en las mujeres con endometriosis leve en comparación con la infertilidad de factor tubárico-asociado (OR, 0.60; 95% IC, 0.42-0.87). Aunque se informó de diferencias significativas en todas las variables, excepto para la tasa de embarazo, la fuerza de asociación fue similar a otras comparaciones, pero los resultados no alcanzaron significación estadística.

Cuando la etapa de endometriosis fue tomada en cuenta, el resultado de FIV fue bastante pobre en la enfermedad grave (estadio III / IV). Una disminución de 36% en la tasa de embarazo fue observada en mujeres con endometriosis severa en comparación con enfermedad leve. Además, el número de oocitos recuperados y el nivel máximo de E2 se disminuyeron, aunque la tasa de fertilización fue similar entre los grupos. Este meta-análisis es en contraste con los datos generados por los registros de gran tamaño como CDC-ASRM o FIVNAT, donde las pacientes con endometriosis responden de manera similar a otros grupos de diagnóstico. Probablemente, la forma en que las pacientes son diagnosticadas con la endometriosis en estos registros no es tan precisa como en aquellas entrando en una prueba clínica. El meta-análisis de Barnhart juntó muchos ensayos diferentes, incluyendo algunos informes viejos - cuando los resultados de la FIV eran mucho más pobres que hoy en día, con muchos protocolos heterogéneos de estimulación diferentes. Sin embargo, aunque el prejuicio puede existir, una conclusión clara se puede extraer que la endometriosis reduce las tasas de éxito de FIV, y esta reducción se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Algunos autores han cuestionado si el tratamiento de agonistas GnRH previo a la FIV o ICSI sería más eficaz en términos de tasa de embarazo en mujeres con endometriosis. En 2006, Sallam et al²⁷ realizó una revisión que incluyó tres ensayos controlados aleatorios (con 165 mujeres) usando un agonista GnRH 3 a 6 meses antes de la FIV o ICSI para tratar las mujeres con algún grado de endometriosis diagnosticada por laparoscopia o laparotomía. La tasa de embarazo clínico por mujer fue significativamente mayor (tres estudios: OR 4.28, 95% CI 2.00 a 9.15). Por último, se concluyó que la administración de agonistas de GnRH durante un período de tres a seis meses antes de

la FIV o ICSI en las mujeres con endometriosis aumenta las probabilidades de embarazo clínico por cuatro veces. El razonamiento detrás de estos resultados podría ser la modulación de la población de células asesinas naturales del útero (AN) o de la normalización de la expresión de la aromatasa de endometrio, aunque se necesitan ensayos adicionales antes de recomendar su uso rutinario.

Parece claro que la endometriosis tiene un impacto en los resultados de FIV, aunque TRA puede superar algunos de los mecanismos patogénicos implicados, con la excepción de la calidad de los oocitos.

Donación de Ovocitos

El programa de donación de óvulos puede ser una alternativa exitosa para aquellos pacientes de endometriosis con enfermedad avanzada, mala respuesta a HOC e intentos previos fracasados de FIV, con el fin de mejorar sus posibilidades de lograr un embarazo. La pregunta clave aquí puede ser si la receptividad endometrial en pacientes con endometriosis severa es disminuida.

Los experimentos *in vitro* para evaluar la receptividad endometrial que evalúa un marcador morfológico - pinopodos - se han realizado. García-Velasco et al²⁸ estudiaron el patrón de la expresión de pinopodos en dos biopsias endometriales secuenciales obtenido en el mismo ciclo de cada paciente sometida a una donación de oocitos bajo terapia de reemplazo hormonal. La expresión de Pinopodos en mujeres con endometriosis no difiere de la de los pacientes sin endometriosis y no se encontraron diferencias en términos de resultados clínicos. La receptividad endometrial en términos de expresión de pinopodos parecía estar afectada en mujeres con endometriosis que están recibiendo terapia de reemplazo hormonal.

Los factores clínicos que afectan el resultado de la donación de oocitos han sido estudiados exhaustivamente, incluyendo las mujeres que sufren de endometriosis. Soares et al²⁹ revisaron recientemente diferentes factores que afectan a las receptoras (excepto los asociados con anomalías de la cavidad uterina) sobre el resultado de la donación de óvulos. Se encontró que la endometriosis no tiene efectos negativos cuando los protocolos habituales de preparación endometrial fueron utilizados en la donación de ovocitos.

El mejor diseño para confirmar si se altera la receptividad endometrial en mujeres con endometriosis sería estudiar las receptoras de intercambio de óvulos de la misma donante, con una de las receptoras que sufren de una enfermedad grave, mientras que la donación se somete a otro óvulo de un motivo no relacionado con endometriosis. Este estudio fue realizado por Díaz et

al³⁰ en un diseño de casos y controles, emparejado. No encontraron diferencias entre el embarazo, implantación, aborto involuntario y tasas de nacimientos vivos en el grupo con la endometriosis estadio III/IV en comparación con el grupo de control. En el estudio participaron 25 pacientes diagnosticadas por laparoscopia con endometriosis estadio III-IV (grupo I), y 33 mujeres libres de enfermedades sometidas a la donación de óvulos (grupo II). En el día de la recuperación, los oocitos de una sola donante se compartieron con dos destinatarias: una con endometriosis severa y la otra libre de enfermedad. El número de donaciones y oocitos fertilizados, así como de los embriones disponibles y transferidos, fue comparable entre los dos grupos. Similar PR/ET y LBR se encontró, lo que sugiere que la endometriosis moderada / severa no afecta a la receptividad endometrial en los ciclos de donación de óvulos HRT.

Criopreservación de Ovocitos

La vitrificación es de hecho un método prometedor para la criopreservación de oocitos y ofrece una buena oportunidad para las mujeres jóvenes que requieren preservación de la fertilidad. Se ha convertido en una alternativa atractiva para las mujeres con el deseo de preservar su fertilidad por muchas razones diferentes, incluyendo las enfermedades como el cáncer, pero también la cirugía que mutila como la endometriosis. Entre las diferentes técnicas disponibles, desde la congelación lenta hasta la congelación ultra rápida, la vitrificación parece ofrecer el mejor resultado.³¹ La experiencia con la vitrificación recientemente publicada, en particular con el método Cryotop, mostró resultados comparables en los ciclos de donación de óvulos, ya sea que los óvulos fueran fertilizados frescos o después de la vitrificación,³² lo cual es



FIGURA 18-1A: Endometrioma con contenido dishomogéneo.

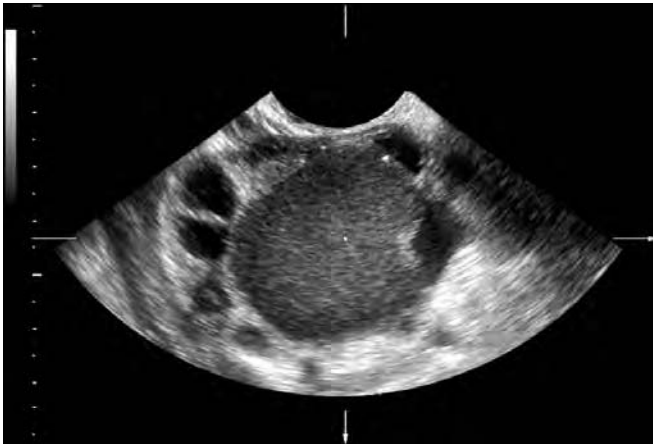


FIGURA 18-1B: Endometrioma con folículos antrales sanos que rodean el quiste.

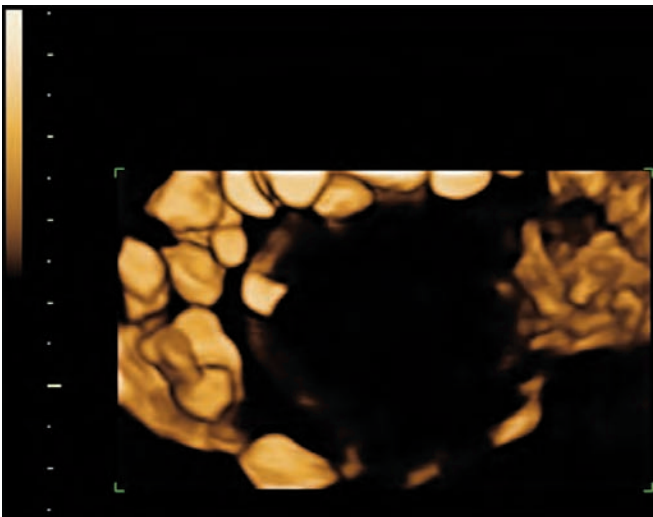


FIGURA 18-1C: Modo inverso de imagen en 3D de endometrioma con folículos antrales que rodean el quiste de endometriosis.

muy tranquilizador al considerar posponer la fertilidad mediante el banco de óvulos.

La congelación de óvulos ya se ha ofrecido a las mujeres con endometriosis severa. Shai et al³³ realizaron tres ciclos de HOC con la recuperación de óvulos en una mujer joven con endometriosis severa con el fin de preservar su fertilidad, ya que había tenido cuatro cirugías complicadas de endometriosis, incluyendo ooforectomía unilateral, debido a hemorragia no controlada. Obtuvieron 21 oocitos criopreservados, después de tres intentos en una mujer nulípara de 21 años de edad con endometriosis severa y sintomática y bajo recuento de folículos antrales.

El riesgo hipotético de crecimiento de las lesiones de endometriosis con el hiperestrogenemico inducido por HOC ha sido recientemente descartado por D'Hooghe et al.³⁴ En un estudio de cohorte retrospectivo, las mujeres

que se sometieron a cirugía de la fertilidad para el estadio III o IV de la endometriosis y después de FIV o IUI – lo que daría la exposición a los niveles de suero E2 sea altos o moderados debido a HOC – fueron evaluados mediante el análisis de tablas de vida para la tasa de recurrencia de la endometriosis acumulativa. Los autores concluyeron que la exposición temporal a los niveles de E2 muy altos en mujeres sometidas a TRA no es un factor de riesgo importante para la recurrencia de la endometriosis. Por lo tanto, HOC y recuperación de oocitos para el banco de óvulos y preservación de la fertilidad puede ser una buena opción para aquellas jóvenes que requieren de una cirugía complicada para la endometriosis. Un asesoramiento adecuado se debe dar a estas pacientes con cirugías extensas sobre el riesgo de dañar su reserva ovárica, así como las limitaciones del banco de óvulos.

¿Cómo Puede la Endometriosis Afectar el Resultado de la Cirugía FIV?

Se ha admitido clásicamente que los endometriomas en mujeres infértiles requieren cirugía para mejorar su estado de fertilidad, ya que puede influir negativamente en la función ovárica e imponer dificultades y riesgos durante la recuperación de los oocitos, aunque la manera en que realmente se puede descartar la reserva de ovario sigue siendo desconocida (**Figura 18-1A a C**). Aún hoy, no hay datos definitivos para aclarar si el tratamiento de los endometriomas aumenta (o disminuye) las posibilidades de éxito de la FIV.^{35,36}

Pero la pregunta realmente decisiva para los médicos es si la cirugía podría mejorar los resultados y si los beneficios superan los riesgos. Tenemos que equilibrar el beneficio de esta cirugía para la paciente en comparación con el daño potencial a la reserva ovárica, además de los riesgos estrictamente relacionados con la cirugía. La mayoría de los estudios sugieren que la respuesta del ovario a las gonadotropinas puede ser reducida después de la cistectomía, especialmente cuando la extirpación del quiste de endometriosis es bilateral.

Algunos estudios se han centrado específicamente en los resultados de los ciclos de FIV en pacientes con endometriomas. García-Velasco et al,³⁷ en un caso-estudio de control retrospectivo emparejado, compararon los resultados en pacientes sometidas a cistectomía ovárica laparoscópica con endometriomas >3cm a las pacientes que tenían endometriomas y ningún tratamiento. Las pacientes que se sometieron a cirugía requirieron más gonadotropinas y tuvieron niveles máximos de E2 más bajos en comparación con los controles. No hubo diferen-

cias entre la cirugía y los grupos de control con respecto a la tasa de implantación, embarazo clínico, y la tasa de aborto involuntario. Así, la cistectomía laparoscópica no ofrece beneficio alguno en términos de resultados de la fertilidad. Por lo tanto, en pacientes asintomáticos con endometriomas no mayor de 4 cm, debemos ofrecer HOC directa y FIV antes de la cirugía debido a su corto tiempo para el embarazo, disminución de costos y evitar el riesgo de la cirugía.

Por otra parte, las mujeres sintomáticas pueden ser aconsejadas que la cirugía no va a disminuir sus posibilidades de resultados exitosos de la FIV. Los riesgos de la cirugía son menores, sin embargo, tenemos que tener en cuenta una tasa de recurrencia de 20-30% y menos del 3% de riesgo de falla ovárica prematura después de la extirpación del quiste bilateral.³⁸ Por último, la verdadera cuestión es si la cirugía añade algo de valor para las mujeres infértiles con endometriosis de moderada a severa.

Somigliana et al³⁵ concluyeron en su reciente revisión que se necesitan los resultados de grandes ensayos aleatorios para resolver la cuestión de la eliminación de endometrioma antes o después del ciclo de FIV. Las posibilidades de concebir no son el principal factor a tener en cuenta antes de decidirse a operar sobre la endometriosis antes de la FIV. Obviamente, si hay un endometrioma de más de 4 cm, la recuperación de los oocitos será más difícil, con el riesgo añadido de la punción del quiste durante el procedimiento con la posibilidad posterior de la ruptura, infección y contaminación del fluido folicular. Los médicos pueden aconsejar a las pacientes de forma individual, teniendo en cuenta factores como la edad, la enfermedad sintomática, cirugías previas, la reserva ovárica y la posibilidad de neoplasia maligna oculta. La información completa sobre los riesgos y beneficios de alternativas de tratamiento debe ser presentada a los pacientes con el fin de que puedan tomar la decisión más adecuada.

Conclusiones

De acuerdo con la mejor evidencia disponible, la endometriosis compromete la fertilidad por varios mecanismos diferentes. Las etapas avanzadas de la enfermedad comprometen la tasa de fecundidad mensual aún más. Diferentes TRA disponibles son capaces de evitar la mayoría de los mecanismos relacionados con la endometriosis de la infertilidad con el fin de lograr un embarazo, a excepción de la calidad de los oocitos/embriones. La receptividad endometrial no parece verse afectada, pues los resultados de la donación de óvulos no están dismi-

nuidos en pacientes con endometriosis. Al considerar la cirugía previa a la TRA, es crucial considerar los síntomas de la paciente, así como el beneficio potencial de este procedimiento quirúrgico, ya que la reserva ovárica puede ser comprometida después de la cirugía; sin embargo, la técnica cuidadosa no pone en peligro la reserva ovárica. En los casos en que la función ovárica puede verse seriamente comprometida, el banco de óvulos puede ser ofrecido.

Referencias

1. D'Hooghe T, Debrock S, Hill J, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Sem Reprod Med* 2003; 21: 243-253.
2. Gianetto-Berrutti A, Feyles V. Endometriosis related to infertility. *Minerva Ginecol* 2003; 55 :407-16.
3. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 283-96.
4. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 1982;306:404-06.
5. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-70.
6. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141-43.
7. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Alijarte I. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 22-25.
8. Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522- 24.
9. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-22.
10. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mildendometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14 :1332-34.
11. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 95-103.
12. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:426-29.
13. Pellicer A, Valbuena D, Bauset C, Albert C, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril* 1998; 69: 1135-41.

14. Gupta S, Goldberg M, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 247-57.
15. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-29.
16. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
17. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:91-97.
18. Budak E, Garrido N, Reis Soares S, Barreto Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, Remohí J. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril* 2007; 88: 342-49.
19. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4.
20. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
21. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68, 8-12.
22. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:92-100.
23. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-72.
24. Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 13: 2602-05.
25. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698-703.
26. Werbrout E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86: 566-71.
27. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
28. García-Velasco JA, Nikas G, Remohí J, Pellicer A, Simon C. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 1231-33.
29. Soares SR, Velasco JA, Fernandez M, Bosch E, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2008; 89:491-501.
30. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74: 31-34.
31. Cil AP, Oktem O, Oktay K. A meta-analytic comparison of oocyte vitrification to slow freezing: time trends and the current state of the technology. *Fertil Steril* 2008; 90: 269-70.
32. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89: 1657-64.
33. Shai E, Elizur MD, Ri-Cheng Chian PD. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: A new indication for fertility preservation. *Fertil Steril* 2009;91:293.e1-293.e3.
34. D'Hooghe T, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006; 86: 283-90.
35. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani P. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006;12:57-64.
36. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009;24:496-501.
37. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-97.
38. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 421-25.

Sección **5**

**Tratamiento
Quirúrgico**

Capítulo 19 *Qué es cirugía buena para pacientes con endometriosis?*

Introducción

Hay tres tipos anatomopatológicos de lesiones de endometriosis: lesiones superficiales del endometrio (peritoneal y/o de ovarios), quistes del endometrio (endometriomas ováricos (OMAs)) y lesiones infiltrantes profundas (DIE). DIE es una entidad específica definida histológicamente como lesiones que penetran a una profundidad de 5 mm o más.¹ La patogenia de la endometriosis es muy controvertida. Dos teorías principales se proponen: aquella del reflujo en que, secundario a la menstruación de reflujo, las células endometriales se implantan y se desarrollan en lugares ectópicos, principalmente en la pelvis;² y aquella de la metaplasia,³ que puede implicar la serosa peritoneal⁴ o restos resultantes de Müller⁵ que acaban como tejido endometrial en lugares ectópicos. El análisis de la distribución anatómica de las lesiones de endometriosis está a favor del reflujo y la teoría de la implantación.⁶

El tratamiento quirúrgico de lesiones superficiales del endometrio y de endometriomas ováricos ha sido debidamente clasificado ahora: la destrucción de las lesiones superficiales del endometrio es eficiente con respecto al dolor,^{7,8} independientemente de la técnica utilizada (extirpación o ablación),⁹ y aumenta las probabilidades de embarazo,¹⁰ cistectomía intraperitoneal a través de la laparoscopia es la técnica de referencia actual para el tratamiento de OMAs: reduce el riesgo de recurrencia,¹¹ es eficaz con respecto al dolor¹⁰ y conserva las posibilidades de fertilidad.¹⁰ Lo mismo no es del todo cierto para el tratamiento DIE. Esta cirugía es mucho más difícil, no clasificada, y no hay estudios prospectivos aleatorios en la literatura.

En este capítulo, nos centraremos en la especificación de las respectivas indicaciones para las posibilidades de tratamiento para los pacientes que presentan DIE. Vamos

a prestar especial atención a los métodos de tratamiento quirúrgico, tomando las características de esta patología en cuenta. Definir un buen tratamiento quirúrgico para pacientes que presentan DIE requiere, de hecho, no sólo una definición de las modalidades de tratamiento pre y perioperatoria, sino también las situaciones a describir para las cuales existen tratamientos alternativos.

Endometriosis Infiltrante Profunda: Dos Especificidades Importantes

DIE presenta dos especificidades fundamentales:

DIE es una Patología Multifocal

Multifocalidad es una característica importante de las lesiones DIE (**Tabla 19-1**).¹² El estudio de la distribución anatómica de las lesiones DIE aboga en favor del reflujo y la teoría de la implantación para explicar su patogenia.¹² Esta distribución multifocal de las lesiones DIE es un factor de primordial importancia que debe tenerse en cuenta para la gestión cuando se decide un tratamiento quirúrgico.¹³

DIE es Muy a Menudo Asociado con Otras Lesiones del Endometrio

Las lesiones DIE son aisladas y únicas en menos del 10% de los casos.¹⁴ Las lesiones DIE están asociadas con lesiones superficiales, endometriomas y/o adherencias en 61.3%, respectivamente, el 50.5% y 74.2% de los casos. Hemos mostrado que las lesiones de DIE en nuestra experiencia estaban asociadas con OMAs en uno de cada cuatro casos.¹⁵ Cuando las lesiones DIE se asocian con un OMA, la multifocalidad de las lesiones DIE es mayor y las lesiones DIE son más graves, con lesiones intestinales y ureterales más significativamente asociadas. En esta situación, el tratamiento quirúrgico requerirá procedimientos más difíciles de llevar a cabo, los cuales no carecen de

Tabla 19-1: Endometriosis infiltrante profunda (n= 500 pacientes) Distribución anatómica de lesiones DIE

Lesión Principal	N ^b	Lesiones Asociadas							Total ^c
		LUS			Va	V	Ur	In	
		D	L	B					
LUS	240	67	115	58					298 (32.2)
Vagina	82	12	12	12	82				132 (14.3)
Vejiga	43	2	1	3	3	43			55 (5.9)
Intestino	118	20	17	28	71	10		198	372 (40.2)
Uréter	17	2	4	4	11	3	19	21	68 (7.4)
	500	103	149	106 ^d	167	56	19	219	925

(): Los valores entre paréntesis son porcentajes.

^a Según una clasificación quirúrgica previamente publicada para endometriosis infiltrante profunda (12)

^b Número de pacientes

^c Número de lesiones de endometriosis infiltrante profunda comprobada histológicamente

^d Cada lesión de par bilateral contada como parte de la pareja, así el número total de lesiones de manera individual = 212.

V: Vejiga; LUS: Ligamentos útero sacros, Va: Vagina; V: Vejiga; Ur: Uréter; In: Intestino; D: Derecho; L: Izquierda, B: Bilateral

*: Adaptado de Chapron et al¹⁵

riesgos. El endometrioma ovárico debe ser considerado como un indicador de gravedad de DIE.¹⁵

Estas dos características son cruciales al definir las modalidades para el tratamiento quirúrgico. Debido a que el éxito de la cirugía está correlacionado a la radicalidad de la exéresis,¹⁶ es absolutamente necesario en este contexto hacer un diagnóstico preciso de la ubicación y tipo de las lesiones endometrióticas antes de tomar la menor decisión.

Endometriosis Infiltrante Profunda: Cómo Hacer un Diagnóstico DIE Correcto

Debido a las características DIE, hay una estrategia específica para el diagnóstico de DIE. El objetivo de la fase de diagnóstico, a menudo demasiado descuidado, es establecer un mapa exacto de la ubicación de las lesiones DIE antes de tomar cualquier decisión. El diagnóstico de DIE se basa en las preguntas de la entrevista médica, el examen clínico y las investigaciones de imagen.

Entrevista Médica

Siempre que se toma el tiempo suficiente para una entrevista de buena calidad, estableciendo un clima de confianza entre el médico y su paciente, esta primera fase en el examen clínico es potencialmente muy fructífera. En los casos de DIE, el principal síntoma es el dolor pélvico,¹⁴ a veces asociado con infertilidad. Los síntomas clínicos (dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico crónico, el intestino y/o síntomas funcionales urinarios, etc.) se correlacionan con la ubicación de las lesiones DIE.¹⁵ Las preguntas detalladas le dirán al médico mucho acerca de la topografía de las lesiones DIE, proporcionando una

ayuda considerable para la prescripción de las investigaciones pertinentes adicionales.^{17,18}

Examen Clínico

Mientras que la observación de lesiones azuladas situadas en el tercio superior de la pared vaginal posterior en el espéculo son patognomónicas para DIE, éstas no son observadas sistemáticamente.¹⁹ Las lesiones pueden presentarse en formas menos típicas tales como una superficie irregular, de color rojizo que sangra fácilmente en contacto, o un área que parece “gruesa, rígida y menos móvil”. Una inspección a través del espéculo también puede ser estrictamente normal.¹⁷

Durante el tacto vaginal, aunque una lesión nodular es la forma más estándar observada, ésta no es una regla absoluta.^{17,18} En algunos casos, sólo los signos más primitivos serán evidentes: la desviación lateral del cuello del útero, la asimetría de los ligamentos útero-sacro con una presentación irregular, endurecida y tensa en lugar de un nódulo. El punto semiológico esencial es que la palpación firme de estas lesiones causa dolor.

De ninguna manera debe considerarse que un examen clínico normal puede descartar un diagnóstico de DIE.^{17,18} La precisión de la exploración clínica se puede aumentar mediante la realización de la exploración durante la menstruación.¹⁸⁻²¹

Estudio Diagnóstico Radiológico

Los límites de las preguntas de entrevista y el examen clínico significan que las investigaciones adicionales son absolutamente esenciales para establecer antes de la intervención un mapa exacto de las lesiones DIE.²² La

ecografía endoscópica rectal (EER) es un medio fiable de diagnóstico de la infiltración de la pared intestinal.^{20,21} La imagen de resonancia magnética (IRM) presenta la gran ventaja de ofrecer un estudio completo en marcha de los compartimentos pélvicos anterior y posterior al mismo tiempo.^{22,23} Este punto es importante debido a la multifocalidad de lesiones DIE.¹² Por esta razón principal, la IRM es, en nuestra opinión, un medio clave de investigación en el estudio preoperatorio de los pacientes con DIE. En los casos de afectación del uréter, que debe ser sospechado por las grandes lesiones DIE posteriores lateralizadas,²⁴ la IRM ofrece la posibilidad de diagnosticar DIE uretral con fotos Uro-IRM. Hoy en día no hay ninguna indicación de pielografía²⁵ intravenosa en los casos de sospecha de endometriosis ureteral.

En el estudio radiológico preoperatorio, el desarrollo más reciente concierne las posibilidades que ofrece la ecografía transvaginal (ETV). Los resultados preliminares de la ecografía transvaginal son muy alentadores, tanto para el diagnóstico de endometriosis pélvica²⁶ como para la detección de afectación intestinal.²⁷⁻²⁹ Estos excelentes resultados de hoy apoyan la afirmación de que ETV debe ser la primera línea de examen radiológico a usar en casos con sospecha clínica de DIE. Aunque ETV es eficiente para el diagnóstico de la afectación rectal, esta técnica da lugar a dos puntos controvertidos. En primer lugar, ETV es un procedimiento dependiente de un operador de cargo. La formación específica para los practicantes es esencial para aprender la semiología de la imagen en ETV de DIE. En segundo lugar, en nuestra experiencia, las lesiones de recto y colon sigmoide son asociadas con lesiones DIE íleo-ciego (ciego y/o íleon terminal) en el

Tabla 19-2: Endometriosis infiltrante profunda: Principios para tratamiento quirúrgico

Principales
<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía sólo para las lesiones sintomáticas DIE • Consentimiento informado del paciente • Enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento • Exéresis quirúrgica completa: <ul style="list-style-type: none"> • De todos las lesiones profundas sintomáticas del endometrio • Procedimiento quirúrgico de un paso, cada vez que sea posible • Centro de referencia para diagnóstico, gestión e investigación

28% de los casos.²⁹ Estas “lesiones intestinales derechas” (ciego y/o íleon) serán más difíciles de diagnosticar con ETV. Se necesitan estudios para determinar si la tomografía computarizada multicorte es de interés en este contexto.³⁰

Los resultados que ofrecen las preguntas de la entrevista médica efectuadas correctamente y la investigación clínica llevadas a cabo en buenas condiciones, junto con la eficiencia de la complementariedad en estudios radiológicos, indican que podemos afirmar que en 2009 no hay lugar para la laparoscopia diagnóstica exclusivamente en un contexto de sospecha de DIE.

Endometriosis Infiltrante Profunda: ¿Cuáles son las Opciones Terapéuticas?

Las modalidades de tratamiento para las pacientes que se presentan con DIE son numerosas: el manejo expectante; la endocrinología reproductiva (estimulación ovárica, inseminación intrauterina); la cirugía; las tecnologías de reproducción asistida (FIV, ICSI); la asociación de tratamiento médico y quirúrgico. La elección depende del contexto clínico.

Tabla 19-3: Endometriosis infiltrante profunda: Clasificación de acuerdo a Chapron. *Proposición para procedimiento quirúrgico conforme a la clasificación

Clasificación	Procedimiento operativo
A: DIE anterior A1: Vejiga	Cistectomía parcial laparoscópica
P: DIE posterior P1: Ligamento úterosacro P2: Vaginal	Resección laparoscópica de USL Resección vaginal asistida laparoscópicamente de DIE que infiltra el fórnix posterior
P3: Intestinal P3a: Localización intestinal única - sin infiltración vaginal (V-) - con infiltración vaginal (V+)	Resección intestinal por laparoscopia o laparotomía Resección intestinal vaginal asistida laparoscópicamente o exéresis por laparoscopia.
P3b: Localización intestinal múltiple	Resección intestinal por laparoscopia

DIE: Endometriosis infiltrante profunda; USL; ligamento úterosacro

*: Adaptado de Chapron *et al*³

Tabla 19-4: Endometriosis infiltrante profunda: Resultados de tratamiento quirúrgico*

1. Evaluación subjetiva			
	N	%	
* Mejoría	148	97.4	
- Excelente	63	41.5	
- Satisfactoria	66	43.4	
- Leve	19	12.5	
* Ninguna mejoría	4	2.6	
2. Evaluación objetiva			
Síntomas	Pre-op	Post-op	Delta
Dismenorrea*	8.1 ± 1.8	2.8 ± 3.1	5.2 ± 3.5
Dispaurenia profunda*	6.5 ± 2.2	1.9 ± 2.6	4.6 ± 3.0
Defecación dolorosa*	6.6 ± 2.4	2.1 ± 2.8	4.5 ± 3.5
Síntomas del tracto urinario*	6.1 ± 2.1	1.2 ± 2.6	4.9 ± 3.2
Síntomas gastrointestinales*	6.8 ± 2.2	2.7 ± 3.1	4.1 ± 3.5
NCCPP*	7.5 ± 1.6	2.8 ± 3.6	4.8 ± 3.4

* : p < 0.001

Síntomas del tracto urinario: Hematuria, cistitis no microbial, infecciones recurrentes de las vías urinarias, dolor al orinar, polaquiuria, disuria

Los síntomas gastrointestinales: diarrea, estreñimiento, sangrado rectal, proctitis, tenesmo, dolor rectal cólico

NCCPP: Dolor pélvico crónico no cíclico

*: adaptado de Chopin et al⁶

Contexto de Dolor Pélvico

Tratamiento Quirúrgico: El tratamiento quirúrgico DIE debe cumplir con las cinco reglas presentadas en la **Tabla 19-2**. La distribución anatómica de lesiones DIE proporciona una base para proponer una "clasificación quirúrgica" para DIE, con el objetivo de establecer los métodos para la cirugía (**Tabla 19-3**).¹³ En esta clasificación, cada ubicación corresponde a una clara técnica de operación establecida, la cual es reproducible y de probada eficacia. Cuando hay múltiples lesiones, diversos procedimientos quirúrgicos deben ser asociados. La naturaleza multifocal de las lesiones puede llevar al cirujano a favorecer la laparotomía en casos seleccionados con el fin de lograr la exéresis quirúrgica completa en un procedimiento quirúrgico de un paso.

Cuando se aplican los principios para el tratamiento quirúrgico DIE, presentados en la **Tabla 19-2**, los resultados observados para el dolor son buenos en ambos términos de evaluaciones objetivas y subjetivas (**Tabla 19-4**).¹⁶ Estos resultados se observan independientemente de la ubicación de la lesión principal DIE (los ligamentos útero-sacros, la vagina, la vejiga o el intestino), según la "clasificación quirúrgica".¹⁶ Resultados satisfactorios similares han sido reportados por otros equipos.³¹⁻³⁶ Estos buenos resultados no deben hacer que el riesgo de complicaciones sea pasado por alto. Estas son fundamentalmente de tres tipos: (i) fístulas del tracto gastro-intestinal, (ii)

dificultades post-operativas con la función de vaciado de la vejiga, (iii) las recurrencias debido a un inadecuado procedimiento quirúrgico previo. En nuestra experiencia, el riesgo de fístulas es de 2.5% (datos en preparación). A fin de mantener el riesgo de disfunción del vaciado de la vejiga a un mínimo, en la medida de lo posible deben ser utilizados procedimientos quirúrgicos con preservación nerviosa.^{37,38} El éxito de la operación está relacionado con la radicalidad de la exéresis quirúrgica.³⁹⁻⁴¹

Tratamiento Médico: Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico no significan sin embargo que no hay lugar para un enfoque médico. En casos seleccionados, el tratamiento médico (anticonceptivos orales, progestágenos, danazol, análogos de GnRH, etc.) es también eficaz y representa una alternativa confiable a la cirugía. Los distintos tratamientos disponibles son de eficacia comparable.⁴²⁻⁴⁵ La elección depende de las contraindicaciones, efectos secundarios y el costo.⁴⁶ Los límites de los tratamientos médicos son sus efectos secundarios y el deseo de embarazo.

Las principales indicaciones para el tratamiento médico son los siguientes:

1. *Duda sobre el diagnóstico:* No es conveniente proponer una cirugía extensa sin tener la certeza sobre el diagnóstico de la DIE. Si los síntomas dolorosos funcionales desaparecen con el tratamiento médico,

este es un argumento semiológico fuerte en favor de que la endometriosis es responsable del dolor.⁴⁷ En determinadas situaciones de diagnóstico difícil, este ensayo terapéutico proporciona los medios para evitar los procedimientos quirúrgicos potencialmente peligrosos que se llevan a cabo con una promesa muy dudosa de mejora.

2. *El paciente que decide rechazar la cirugía:* En este contexto de patología funcional es imposible imponer una operación con riesgos no despreciables para estos pacientes que a menudo son jóvenes.⁴⁸ Proponer este tipo de operación a un paciente que no está convencido de la necesidad no es ni razonable ni posible.
3. Recurrencia después del tratamiento quirúrgico inicial que se llevó a cabo correctamente. En las mujeres con dolor pélvico recurrente después del tratamiento quirúrgico, el tratamiento médico debe ser la primera elección propuesta como alternativa a la repetición de la cirugía.^{49,50}
4. *Como complemento de la cirugía:* En la actualidad ningún estudio ha establecido si un tratamiento médico preoperatorio debe ser prescrito o no. Después de la cirugía no parece haber ventajas en la prescripción de un tratamiento médico postoperatorio.⁵¹ Los tratamientos médicos no reducen el riesgo de recurrencia, pero sí aumentan la longitud de tiempo antes de la recurrencia.⁴⁵

Contexto de Infertilidad

En un contexto de infertilidad, no hay lugar para los tratamientos médicos – no aumentan las probabilidades de embarazo y, de hecho, demoran que esto ocurra durante el tiempo que duran.^{52,53} Las dos únicas posibilidades son la cirugía y las técnicas de reproducción asistida (TRA). Si se aísla la infertilidad, es decir, no hay dolor pélvico significativo asociado, TRA puede ser la primera opción. Al igual que para el tratamiento del dolor, los resultados de fertilidad aumentan significativamente cuando la exéresis quirúrgica de las lesiones es total.⁵⁶ En este contexto, el riesgo de TRA es que hay tal vez una fase en la que la enfermedad avanza hasta el punto de necesitar tratamiento para ser detenido o, incluso, que requiere cirugía de emergencia.⁵⁷ Otros estudios son esenciales con el fin de aclarar los respectivos lugares para la cirugía y la TRA.

Conclusión

Es indispensable un estudio diagnóstico para determinar el alcance de la enfermedad. El objetivo es establecer un mapa preciso de las lesiones pre-operativamente. El tratamiento de DIE puede ser quirúrgico o médico, teniendo

cada uno de estos enfoques indicaciones específicas. En el caso de la cirugía, el éxito del tratamiento dependerá de cuán radical es la exéresis. Los métodos utilizados para la cirugía son dictados por la ubicación, extensión y naturaleza de las lesiones multifocales DIE. Se requieren más estudios a fin de precisar el lugar y las modalidades de los tratamientos médicos pre- y post-operativos.

La multifocalidad de las lesiones DIE nos lleva a dejar de considerar DIE como una patología que afecta a los órganos (vaginal, endometriosis de uréter, del intestino o de la vejiga, etc.), sino más bien verla como una “patología multifocal abdominal-pélvica”. Esta es la razón principal por la cual la gestión de ambos el diagnóstico y el tratamiento debe ser multidisciplinaria. El tratamiento DIE no debe centrarse en un solo órgano, sino que debe permitir la gestión de las distintas ubicaciones en un sólo paso.

Definir lo que es un buen tratamiento quirúrgico para las pacientes con endometriosis no se limita a precisar los procedimientos quirúrgicos. Se requiere un enfoque global del problema, por lo cual el paciente merece ser dirigido por un cirujano que no es sólo técnicamente competente, pero también abierto a las posibilidades de otros tratamientos, después de realizar un estudio diagnóstico completo de la situación.

Referencias

1. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-83.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to premenstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
3. Meyer R. Ueber den stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome in allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis serosoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919;43:745-50.
4. Gruenwald P. Origin of endometriosis from mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:470-74.
5. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod* 1995;10:630-35.
6. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:127-34.
7. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696-700.

8. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878-84.
9. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830-36.
10. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004992.
11. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-10.
12. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21:1839-45.
13. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-61.
14. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod*. 2004;19:168-71.
15. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometriomas is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* (in press).
16. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:106-12.
17. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20:507-13.
18. Fedele L, Bianchi S, Carmignani L, Berlanda N, Fontana E, Frontino G. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:2698-701.
19. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:115-19.
20. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:2266-70.
21. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:444-48.
22. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1080-86.
23. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. *Radiology* 2004;232:379-89.
24. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2002;77:32-37.
25. Balleyguier C, Roupret M, Nguyen T, Kinkel K, Helenon O, Chapron C. Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:530-36.
26. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:180-85.
27. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod* 2003;18:1686-92.
28. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092-97.
29. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* (in press).
30. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol* 2007;17:211-19.
31. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:358-65.
32. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-27.
33. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *Bjog* 2004;111:353-56.
34. Hollett-Caines J, Vilos GA, Penava DA. Laparoscopic mobilization of the rectosigmoid and excision of the obliterated cul-de-sac. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:190-94.
35. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Simonart T, Noel J, Buxant F. Impact of surgical resection of rectovaginal pouch of douglas endometriotic nodules on pelvic pain and some elements of patients' sex life. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:55-60.
36. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21:1243-47.
37. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod* 2006;21:774-81.
38. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005;201:913-17.

39. Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: the treatment of choice? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:513-15.
40. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:508-13.
41. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:114-17.
42. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
43. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K, Kuriyama S, et al. Management of the pain associated with endometriosis: an update of the painful problems. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:175-88.
44. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.
45. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
46. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
47. Hurd WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain [see comments]. *Obstet Gynecol* 1998;92:1029-32.
48. Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, Penninckx F. Complications of CO₂-laser endoscopic excision of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:2263-68.
49. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;84:1375-87.
50. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:789-94.
51. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-47.
52. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-504; discussion 504-05.
53. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003;3:389-94.
54. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:747-53.
55. Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, Bailey HR, Valdes CT. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:411-16.
56. Suginami H, Tokushige M, Taniguchi F, Kitaoka Y. Complete removal of endometriosis improves fecundity. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53 Suppl 1:12-18.
57. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, et al. Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15:790-94.

Capítulo 20

Riesgo de Recurrencia Después de Cirugía

Introducción

La endometriosis se ha estudiado durante años. Se considera generalmente como una enfermedad benigna y como una condición recurrente que es casi imposible de curar completamente. Sin embargo, la investigación fundamental ha mejorado nuestra comprensión de la enfermedad. Nisolle et al han demostrado que las células del endometrio que fueron trasplantadas a los sitios ectópicos tenían características de las células neoplásicas, es decir, la capacidad de proliferar, migrar, de inducir la angiogénesis y de causar la fibrosis reactiva.¹ Esto puede explicar la alta tasa de recurrencia de la enfermedad después del tratamiento quirúrgico y debe tenerse en cuenta para el manejo de las pacientes que sufren de infertilidad o dolor pélvico, debido a la endometriosis. El objetivo de este capítulo es revisar la frecuencia y los factores de riesgo de recurrencia de la endometriosis ovárica e infiltrante profunda después de la cirugía y para discutir su tratamiento médico y quirúrgico.

Definición

Las “lesiones recurrentes” después de un tratamiento médico o quirúrgico deben ser distinguidas de las “lesiones persistentes”. Las primeras se refieren a la formación “de novo” de las lesiones de endometriosis después de la resección quirúrgica completa, mientras que las últimas resultan de su extirpación quirúrgica incompleta y su reactivación una vez que se interrumpe el tratamiento médico o una vez que ha transcurrido cierto tiempo después de la cirugía. La eliminación completa de las lesiones de endometriosis es quizás muy difícil de realizar, incluso para los cirujanos con experiencia, y requiere las habilidades técnicas, la formación y el conocimiento adecuado de la patología. Además, la tasa de recurrencia no se conoce exactamente. Esto es en parte debido a la

falta de definiciones claras para la endometriosis recurrente. Varios criterios se han utilizado.

- La recurrencia de los síntomas.
- La presencia de la endometriosis infiltrante profunda (DIE) en el examen clínico.
- La presencia de endometrioma en la ecografía o la imagen de resonancia magnética (IRM).
- La presencia de DIE en la IRM.
- La presencia de lesiones de endometriosis en la laparoscopia repetida con confirmación histológica.

Tasa de Recurrencia y Factores de Riesgo

Varios estudios han investigado la tasa de recurrencia y los factores de riesgo. Diferentes números se han notificado con diferentes períodos de seguimiento.

En 1987, Wheeler y Malinak informaron de una tasa de recurrencia del 19.5% cinco años después de la cirugía y del 31.6%, siete años después de la operación.² Según Waller y Shaw, la recurrencia se encontró en el 53% de las pacientes 5 años después de la cirugía, con un 37% en estadio I-II y 74% en estadio III-IV de la clasificación de r-AFS (Sociedad Americana de Fertilidad revisada).³

En un amplio estudio sobre 458 pacientes que fueron sometidas a resección laparoscópica del endometrioma ovárico, Busacca et al informaron una tasa acumulada de recurrencia del 3.0%, 6% y el 11.7% diagnosticados por ecografía después de 1, 2 y 4 año(s), respectivamente.⁴ Se identificaron la etapa de la enfermedad y un tratamiento quirúrgico previo como factores de riesgo de recurrencia.

En un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes, Parazzitú et al investigaron la endometriosis clínicamente detectable.⁵ La recurrencia clínica general de la endometriosis fue de 4.6% después de un año y de 9.0% después de 2 años. Sin embargo, esto podría ser confirmado en la cirugía en sólo el 3.3% y 6.3% de los

casos, respectivamente. Para la endometriosis ovárica, la tasa de recurrencia fue de 7.1% después de un año y de 11.3% al cabo de 2 años. En ese estudio, la edad era un factor importante, pero no estadísticamente significativo, ya que sólo el 4.6% de mujeres menores de 30 años tenían endometriosis recurrente en comparación con el 13.1% de las mujeres mayores de 30. Sin embargo, una diferencia estadísticamente significativa fue observada entre las etapas de la endometriosis: después de 2 años, la tasa de recurrencia fue de 5.7% para las pacientes con estadio I-II y el 14.4% para aquellas con endometriosis en estadio III-IV ($p < 0.05$). Los autores concluyeron que la tasa de recurrencia de la endometriosis clínicamente detectable fue mayor en las mujeres en etapas avanzadas de la enfermedad en la primera cirugía.

Kikuchi et al informaron de una tasa de recurrencia del endometrioma ovárico (diagnosticado por ecografía) después de la cistectomía laparoscópica de 15.9% por un período de seguimiento de 21.4 ± 16.8 meses.⁶ La tasa de recurrencia acumulada por paciente fue de 31.7% en 60 meses. La juventud y la endometriosis severa en la primera laparoscopia fueron identificadas como factores de riesgo.

En una serie de 224 pacientes que fueron sometidas a resección laparoscópica del endometrioma, Koga et al observaron una alta tasa de recurrencia del 30%, cuando se utiliza un valor de corte de 2 cm para el tamaño del endometrioma en ecografía.⁷ El tratamiento médico previo de endometriosis y la presencia de lesiones quísticas de gran tamaño en la primera laparoscopia se asociaron con una mayor tasa de recurrencia, mientras que el embarazo post-operativo parecía ser de protección.

Recientemente, Liu et al, utilizando el análisis de supervivencia, investigaron sobre 20 factores potenciales de riesgo para la recurrencia del endometrioma y dismenorrea en una muestra de 710 pacientes.⁸ Para endometrioma, 3 factores de riesgo fueron identificados: una alta puntuación revisada de la Sociedad Americana de Fertilidad (r-AFS), una edad joven en el momento de la cirugía y un tratamiento médico previo de la endometriosis. Para la dismenorrea, sólo una alta puntuación r-AFS aumentó el riesgo.

Muy recientemente, Cheong et al observaron retrospectivamente la tasa de cirugía repetida en las mujeres con endometriosis en un período de 10 años.⁹ En 486 pacientes sometidas a una segunda cirugía, las razones de intervención fueron dolor pélvico (49%) y sub-fertilidad (51%). Una segunda intervención fue menos probable en mujeres mayores o cuando el embarazo se había logrado, o cuando los síntomas habían mejorado.

En un estudio observacional prospectivo de 166 mujeres que se sometieron a la extirpación laparoscópica completa de endometrioma, Porpora et al reportaron una recurrencia de endometrioma ovárico en el 9.6% de las pacientes.¹⁰ Los factores de riesgo de recurrencia fueron una cirugía previa, la presencia de adherencias y el uso de drogas de ovulación.

En resumen, de acuerdo a los estudios anteriores, una edad joven y una alta puntuación total de r-AFS parecen ser los factores de riesgo más relevantes para la endometriosis recurrente. El embarazo debe ser de protección. Sin embargo, el uso de la puntuación r-AFS para predecir el riesgo no ha llegado a un acuerdo entre los autores. Vercellini et al concluyeron que la clasificación r-AFS no era útil para predecir la recurrencia de los síntomas de endometriosis.¹¹ En 729 mujeres sometidas a cirugía laparoscópica conservadora, la probabilidad acumulada de recurrencia de la dismenorrea moderada o severa fue del 24% en 425 mujeres sintomáticas. Mientras, al referirse a la puntuación r-AFS, 32% de las mujeres tenían una endometriosis estadio I, 24% un estadio II, 21% un estadio III y 19% un estadio IV ($p = 0.094$). Recientemente, el escaso valor pronóstico del sistema de puntuación r-AFS fue corroborado por Liu et al.⁸ Por último, se carece, por desgracia, de una evaluación de los factores de riesgo de recurrencia después del tratamiento quirúrgico de la DIE en la literatura.

Lugar de Terapia Médica

La administración del tratamiento médico pre- y post-operatorio, o ambos, para prevenir la recurrencia de los síntomas de la endometriosis y para demorar la necesidad de tratamiento adicional ha sido investigada.

Terapia Médica Preoperatoria

La terapia médica preoperatoria durante 3 meses tiene como objetivo disminuir la severidad de la endometriosis y el tamaño del endometrioma, a fin de facilitar la extirpación laparoscópica de las lesiones. Esto fue informado en dos estudios por Hemmings et al y por Donnez et al.^{12,13} Al comparar un grupo de 40 pacientes infértiles recibiendo un implante de GnRH análogo (goserelina) por vía subcutánea cuatro veces a la semana durante 12 semanas, con un grupo de 40 pacientes infértiles que no recibió ningún medicamento, Donnez et al mostraron un efecto del tratamiento estadísticamente significativo en la reducción del total de puntuaciones de AFS (diferencia media ponderada (DMP) de -9.60; IC 95%, -11.42 a -7.78).¹³ También hubo una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de

AFS del implante (DMP, -8.70; CI 95%, -10.67 a -6.73). Ningún efecto beneficioso se observó en las puntuaciones AFS de adherencias (DMP, -0.90; 95% CI, 3.42 a 1.62). Lamentablemente, según Donnez et al, la terapia médica preoperatoria ni redujo las tasas de recurrencia ni aumentó las tasas de embarazo. Por el contrario, Liu et al concluyeron a un efecto negativo de la terapia médica antes de la cirugía.⁸ Esto también fue sugerido por Koga et al.⁹ Un cociente de probabilidad estimado de 1.9 fue reportado por estos autores. Bajo el tratamiento médico, se han observado los cambios morfológicos de las lesiones de endometriosis como la atrofia y la reducción en tamaño y en la vascularización. Esto puede repercutir negativamente en la detección de lesiones. Las lesiones no detectadas no se eliminan durante la primera laparoscopia y causan la recurrencia en el futuro. Además, la terapia médica induce atrofia del endometrio ectópico hormonalmente dependiente. Después de la interrupción de la terapia, los focos de endometriosis recuperan la actividad. En consecuencia, el tratamiento médico es a menudo asociado con el tratamiento quirúrgico.

Terapia Médica Postoperatoria

Un tratamiento médico postoperatorio de 3 a 6 meses tiene como objetivo tratar la endometriosis microscópica que no era visible en la cirugía o lesiones macroscópicas que no podían ser eliminadas completamente.^{14,15} Una revisión sistemática de 8 ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparaban el tratamiento médico postoperatorio con la cirugía sola y con la cirugía más placebo fue publicado por Yap et al en la Biblioteca Cochrane en 2004.¹⁶ La terapia médica postoperatoria (danazol, Gn-RHa, píldora anticonceptiva oral), en comparación con la cirugía sola, no redujo significativamente la recurrencia del dolor después de 12 meses, mientras que se alcanzó significación después de 24 meses. No hubo evidencia de recurrencia disminuida después de los tratamientos médicos. Por otra parte, la terapia médica postoperatoria de la cirugía más placebo no tuvo efecto. En su meta-análisis, Yap et al concluyeron que la terapia médica postoperatoria, en comparación con la cirugía sola o con cirugía más placebo, no se asoció con una mejoría del dolor pélvico, una mayor tasa de embarazo y una menor tasa de recurrencia.

Esto fue confirmado recientemente en otro estudio realizado por Loverro et al.¹⁷ Su ECA mostró que el tratamiento GnRHa después de la laparoscopia en pacientes con endometriosis estadio III y IV no fue superior al placebo para prevenir la recurrencia de los síntomas y la recaída de endometrioma. En un reciente estudio de

cohorte retrospectivo por Jee et al, una reducción de la recurrencia se observó en pacientes tratados con agonistas de la GnRH durante 3 a 6 meses después de la cirugía laparoscópica conservadora de endometrioma ovárico de estadio III/IV, pero no alcanzó significación estadística.¹⁸ La recurrencia se retrasó por 2 y por 5 meses al administrarla durante 3 meses y por 4 a 6 meses, respectivamente.

Muy recientemente Vercellini et al sugirieron que el uso postoperatorio de una píldora anticonceptiva oral cíclica, de baja dosis, monofásica, efectivamente previene la recurrencia de endometrioma.¹⁹ La tasa de recurrencia fue del 27%. Sin embargo, la proporción acumulativa de sujetos libres de endometrioma después de 36 meses fue del 94% cuando se usaron las píldoras anticonceptivas y el 51% cuando no se usaron ($p < 0.001$). La reducción absoluta del riesgo de recurrencia de endometrioma en "los usuarios de siempre" comparado con "los usuarios de nunca" fue de 47% (95% CI, 37-57). Esto significa que el uso regular postoperatorio de una combinación estrógeno-progestina prevendría la recurrencia de endometrioma en 1 de cada 2 pacientes (95% CI, 0.2%-7) tres años después de la cirugía, con una reducción del riesgo relativo del 80%. Esta observación está en contradicción con el estudio de Muzzi.²⁰ En un ECA que comparó el uso de píldora anticonceptiva oral adyuvante durante 6 meses sin tratamiento médico después de la extirpación laparoscópica del endometrioma ovárico, no se observó una diferencia significativa en la tasa de recurrencia a largo plazo de los quistes. Por lo tanto, los ensayos controlados aleatorizados son necesarios para confirmar los resultados de Vercellini et al antes de que la supresión ovárica post-operatoria a largo plazo con estrógeno-progestina pueda ser recomendada después de la cirugía de endometrioma.¹⁹

Comparación entre Terapia Médica Preoperatoria y Postoperatoria

En un estudio de 55 mujeres con endometriosis, Audebert et al compararon los beneficios del tratamiento médico (nafarelina intranasal para 6 meses), administrado antes o después de la cirugía.²¹ En los casos de la endometriosis con estadio III-IV, el dolor no fue mejorado de manera significativa.

Lugar de la Cirugía

La eliminación completa de las lesiones de endometriosis en la primera intervención quirúrgica parece ser el punto clave para el éxito del tratamiento.

Tabla 20-1: Tasa de recurrencia de endometrioma tras un año del procedimiento quirúrgico

Autor	Tipo de estudio	Excisión	Ablación
Hemmings et al, ²² 1998	Retrospectiva	8 %	12 %
Beretta et al, ²⁵ 1998	RCT	6 %	18 %
Saleh y Tulandi, ²⁶ 1999	Retrospectiva	6.1 %	21.9 %
Alborzi et al, ²⁸ 2004	RCT	5.8 %	22.9 %

Endometrioma Ovárico

La aspiración de un quiste simple se ha asociado con una alta tasa de recurrencia o persistencia. Este procedimiento no es un procedimiento quirúrgico eficaz de los endometriomas ováricos y no es recomendable. Otros dos procedimientos han sido descritos para la gestión de los endometriomas ováricos: la “escisión del endometrioma” que consiste en quitar la pared del quiste de la corteza ovárica mediante escisión aguda, y la “ablación del endometrioma”, donde la pared del quiste es destruido por el uso de varias fuentes de energía (vaporización con láser o electrocauterio de la coagulación). Ambos procedimientos pueden realizarse mediante laparotomía o laparoscopia. En su estudio retrospectivo sobre cirugía de endometrioma ovárico, Hemmings et al demostraron que se puede esperar una tasa de recurrencia similar cuando se realiza cistectomía por laparotomía (9% en 1 año) y por laparoscopia (8% en 1 año).²² La tasa de recurrencia del endometrioma después de un año por cada procedimiento quirúrgico se puede encontrar en la **Tabla 20-1**.

En 2003, Vercellini et al examinaron cuatro ensayos^{22,24-26} y concluyeron que era más probable la recurrencia de endometrioma en mujeres tratadas con coagulación-electrocauterización o vaporización con láser (18,4%) que en las mujeres que se sometieron a cistectomía sharp (6,4%).²³ Las OR de recurrencia de endometrioma para los 4 estudios oscilaron entre 1.41 a 9.38. El OR común fue de 3.09 (IC 95% 1.78-5.36), sugiriendo que la coagulación o vaporización sin extirpación de la pared del quiste aumenta considerablemente el riesgo de recurrencia del quiste.

Un meta-análisis realizado por Hart et al evaluó si la extirpación quirúrgica laparoscópica o ablación de los endometriomas es óptima para mejorar el dolor y la fertilidad.²⁷ Los resultados secundarios fueron la tasa de recurrencia de los endometriomas. Sólo 2 ECA prospectivos cumplieron los criterios de inclusión (asignación al azar en el momento de la cirugía por la asignación al azar de la computadora; conciencia del paciente y del cirujano del tipo de procedimiento que se había realizado).^{25,28} En

ambos estudios, la tasa de recurrencia del endometrioma ovárico fue registrado por examen de ultrasonido cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses (Alborzi et al) o cada 6 meses (Beretta et al). Los autores evaluaron también si una segunda cirugía era necesaria después del procedimiento laparoscópico inicial. En ambos estudios, los 2 procedimientos laparoscópicos de endometriomas resultaron en el alivio del dolor pélvico en todos los casos. La recurrencia de la dismenorrea y dolor pélvico fue significativamente mayor en el grupo de drenaje y de ablación en ambos estudios. La escisión laparoscópica de endometrioma ovárico se asoció con una reducción de la recurrencia de la dismenorrea (OR 0.15, IC 0.06-0.38), de la dispareunia (OR 0.14, IC 0.05-0.44) y de dolor pélvico no-menstrual (OR 0.10, IC 0.02-0.56). El endometrioma era menos probable de recurrir (OR 0.41, IC 0.18-0.93) después de la escisión aguda de endometriomas que después de drenaje y la coagulación. Hart et al concluyeron que hay pruebas de que de la cirugía de escisión para los endometriomas es mejor que el drenaje y la ablación para reducir la recurrencia del endometrioma y síntomas.²⁷

Endometriosis Infiltrante Profunda

La mayoría de las publicaciones sobre DIE que involucran el recto se refirieron a la técnica quirúrgica, las mejoras clínicas y complicaciones, pero poca información se puede encontrar sobre la tasa de recurrencia después de la cirugía.

En los casos de DIE que se refieren al fondo de saco de Douglas y al recto, diferentes procedimientos laparoscópicos se han recomendado: la “técnica de afeitar” sin resección, la resección rectal por segmentos y la escisión de disco rectal de espesor completo.²⁹ En la literatura, no hay ECA que estudian la escisión radical de la DIE que involucra el recto y que la comparan con ninguna amputación rectal. Se ha informado que la eliminación completa de DIE se asocia con una mejoría del dolor pélvico. Los cuestionarios validados han demostrado que la calidad de vida puede mejorarse.³⁰ La escisión del

fórnix vaginal posterior en casos de DIE sin afectación rectal se encontró que es beneficiosa para reducir el dolor pélvico postoperatorio.³¹

La recurrencia asociada con DIE parece ser mayor que la observada tras la extirpación quirúrgica de los ovarios (12% en 4 años) y la endometriosis peritoneal (19% a los 5 años). Esto está claramente relacionado con las dificultades técnicas encontradas durante la cirugía debido a la fibrosis grave que involucra varias estructuras de la pelvis y que obstaculiza la eliminación completa de las lesiones de endometriosis. En algunos casos, se eligió la eliminación completa de las lesiones debido a la gravedad de las complicaciones que pueden ocurrir después de la resección intestinal y anastomosis.³²

En una serie de 83 mujeres que se sometieron a cirugía para la endometriosis rectovaginal, Fedele et al informaron que, 36 meses después de la cirugía, el dolor se repitió en el 28% de las pacientes y los signos clínicos o lesiones ecográficas en el 34%. Un nuevo tratamiento se requirió en 27% de los casos.³³ Un mayor riesgo de recurrencia se observó en las mujeres jóvenes y cuando la endometriosis intestinal no fue removida. Como ya se ha mencionado para la endometriosis ovárica, una distinción entre la enfermedad residual y recurrente es crucial especialmente si se trata de DIE que involucra el recto. En una serie de 95 mujeres sometidas a la resección colorectal laparoscópica una tasa de recurrencia del 5.3% fue observada.³⁴ Cifras similares fueron reportadas por Panel et al (4,8%) en una serie de 21 mujeres después de un seguimiento por 13 meses.³⁵ Darai et al midieron una tasa de 16.4% usando un cuestionario post-operativo.³²

La relación entre el procedimiento quirúrgico inadecuado (eliminación incompleta de las lesiones de endometriosis) y el riesgo de dolor pélvico fue confirmada por Vignali et al en un estudio retrospectivo con un seguimiento de al menos 12 meses.³⁶ Entre 115 pacientes sintomáticas que fueron sometidas a cirugía conservadora para DIE, 28 pacientes presentaron recurrencia del dolor, 15 demostraron signos clínicos recurrentes y 12 requirieron reoperaciones para DIE. Las tasas de recur-

rencia del dolor y los signos clínicos después de 36 meses fueron del 20.5% y 9%, respectivamente. Por un análisis multivariante, los autores demostraron que sólo la edad es un predictor de la recurrencia del dolor (OR 0.9, IC 95% 0.81-0.99, $p < 0.5$), estando los pacientes más jóvenes en mayor riesgo. En DIE, la obliteración del fondo de Douglas aumentó el riesgo de recurrencia de los síntomas clínicos (OR 1.46, 95% CI 1.16-16.2, $p < 0.5$), y las pacientes tenían más probabilidades de ser reoperadas después de una extirpación quirúrgica incompleta en la primera operación (OR 21.9, IC 95% 3.2-146.5, $p < 0.001$).

El tratamiento conservador de la endometriosis rectovaginal requiere una cirugía difícil y desafiante, con posibles complicaciones. La capacidad de realizar una erradicación completa de las lesiones de endometriosis puede tener una influencia significativa en la recurrencia de la enfermedad. Carmona et al demostraron recientemente que una curva de aprendizaje cada vez mayor fue asociada con una disminución de la tasa de recurrencia.³⁷ En una serie de 213 procedimientos rectales, Brouwer y Woods describieron una tasa de recurrencia de 22.2% (95% IC (2.5-4.0) después de la disección de la pared rectal.³⁸ Esta fue significativamente menor en los casos de extirpación de la pared anterior (5.17%; IC 95%; 0.0-10,9) y en los casos de resección segmentaria del recto (2.19%, IC 95%, 0.0-4.6). La recurrencia rectal global fue 4.69% (95% CI, 1.8-7.5).

Los cirujanos en favor de la técnica de afeitar justifican su elección de no extirpar el intestino por la estabilidad previsible de las lesiones restantes (no se espera que la "fibrosis" progrese con el tiempo). Sin embargo, es muy difícil probar que las lesiones no empeoren. La ausencia de recurrencia del dolor pélvico puede apoyar esta hipótesis. La presentación de imágenes no es adecuada para estudiar la evolución de las lesiones. Por el contrario, el análisis histológico de las muestras de endometriosis intestinal podría evaluar con precisión el grado de infiltración en las diferentes capas de la pared intestinal y vincular la integridad de la extirpación quirúrgica con la recurrencia. Los resultados de los estudios histológicos se muestran

Tabla 20-2: La resección colorrectal: análisis histológico de la infiltración de la pared intestinal por las lesiones de endometriosis

<i>Autores</i>	<i>Capa serosa</i>	<i>Capa muscular</i>	<i>Capa submucosa</i>	<i>Capa de la mucosa</i>
Kavallaris et al, ³⁹ 2003	100%	100%	34%	10%
Anaf et al, ⁴⁰ 2004	100%	100%	68%	26%
Abrao et al, ⁴¹ 2006	100%	40%	37.1%	22.9%
Nisolle et al (unpublished data)	100%	100%	61%	38.8%

en la **Tabla 20-2**. La infiltración de las diferentes capas de la pared intestinal se consideró positiva cuando las glándulas del endometrio rodeadas por escasa estroma fueron observadas. La fibrosis o hiperplasia del músculo liso son posibles hallazgos relacionados con las lesiones de endometriosis. En los diferentes estudios, la serosa y la capa muscular se infiltraron por las glándulas del endometrio en el 100% de los casos. La infiltración de la capa submucosa estuvo presente en 34 a 68% de los casos. Sin embargo, la infiltración de la mucosa se encontró con menos frecuencia (10 a 38% de los casos). En la serie de Brouwer y Woods, la extensión de la lesión en la submucosa estuvo presente en el 36% de los casos. En conclusión, usando la técnica de afeitado, la eliminación completa de las lesiones de endometriosis es poco probable ya que sólo una parte de la capa muscular es amputada. Esto podría explicar la mayor recurrencia con esta técnica.

Conclusión

La recurrencia de la endometriosis es una complicación de la cual los cirujanos deben estar conscientes.

Hasta ahora, estudios no bien diseñados han demostrado la eficacia de la terapia médica peri-operativa para reducir la recurrencia de los síntomas o la enfermedad. Otros estudios, especialmente en las mujeres que sufren de endometriomas grandes o endometriosis infiltrante profunda con o sin infiltración del intestino, son necesarios para clarificar las indicaciones de la terapia médica en asociación con una intervención quirúrgica.

Según la literatura, la eliminación incompleta de las lesiones parece ser la principal causa de recurrencia después de la cirugía. Las diferencias en la tasa de recurrencia han sido observadas entre los casos peritoneales, de ovario y DIE con o sin infiltración intestinal. La edad de la paciente en la primera cirugía también es determinante y podría justificar un tratamiento más radical (resección intestinal en lugar de afeitar), teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la cirugía.

Las técnicas quirúrgicas para la endometriosis avanzada son complejas y requieren un entrenamiento largo. Los beneficios deben equilibrar los riesgos y la complejidad del procedimiento. Los beneficios son bien conocidos e incluyen la mejora de los signos clínicos y la fertilidad. Las complicaciones varían con las regiones anatómicas. La cirugía puede inducir lesiones de ovario que resultan en una función ovárica dificultosa, sobre todo si se repite el procedimiento. Si las lesiones involucran la resección del recto o de la unión sigmoidea. Un fluido post-operatorio y una dehiscencia pueden terminar en una colostomía.

Por lo tanto, esta cirugía debe ser efectuada sólo en centros de referencia donde los especialistas de diferentes disciplinas (ginecólogos, urólogos, cirujanos) pueden colaborar. Esto asegurará un servicio óptimo y limitará las complicaciones postoperatorias y la recurrencia.

Referencias

1. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007; 35: 898-903.
2. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 247-50.
3. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-15.
4. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:519-23.
5. Parazzini F, Bertulesi C, Pasini A, Rosati M, Di Stefano F et al. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2005; 121: 216-19.
6. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1120-24.
7. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum reprod* 2006; 21: 2171-74.
8. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and Risk Factors for Recurrence in Women With Ovarian Endometriomas. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109: 1411-20.
9. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Lit C, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:82-85.
10. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*, 2008.
11. Vercellini P, Fedele L, Giorgio A, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani P G. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006; 21: 2679-85.
12. Hemmings R. Combined treatment of endometriosis, GnRH agonists and laparoscopic surgery. *J Reprod Med* 1998; 43: 316-20
13. Donnez J, Anaf V, Nisolle M et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994; 62:63-66.

14. Kettel LM, Murphy AA. Combination medical and surgical therapy for infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 167-77.
15. Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis: the best of both worlds? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 5-8.
16. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and postoperative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003678.
17. Loverro G, Carriero C, Cristina Rossi A, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *EJOG* 2008; 136:194-98.
18. Jee BC, Lee JY, Suk Suh C, Kim SH, Choi YM, Moon SH. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2008.
19. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Viganò P, Meroni F, Crosignani P G. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gyn* 2008; 198: 504.e1-5.
20. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Paniei PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 588-92.
21. Audebert A, Descamps P, Marret H, et al. Pre or postoperative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Obstet Gynecol* 1998; 79: 145-48.
22. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70:527-29.
23. Vercellini P, Chapron Ch, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani P G. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 606-10.
24. Fayez J, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:660-65.
25. 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: 1176-80.
26. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72:322-24.
27. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human reprod* 2005; 20:3000-07.
28. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad M E, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82: 1633-37.
29. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:421-22
30. Dubernard G, Piketti M, Rouzier R et al. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum reprod* 2006; 21:1243-47.
31. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, Melis GB. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629-34.
32. Darai E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:308-13.
33. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1020-24.
34. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, et al. Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:169-74.
35. Panel P, Chis C, Gaudin S et al. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34:583-92.
36. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadocchini G, Gagiani G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 508-13.
37. Carmona F, Martinez-Zamora A, Gonzales X, Gines A, Bunesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril* 2008.
38. Brouwer R, Woods RJ. Rectal endometriosis: results of radical excision and review of published work. *ANZ J Surg* 2007; 77:562-71.
39. Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1323-27.
40. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, Noel JC. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod* 2004;19: 996-1002.
41. Abrao MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, Carvalho FM. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril* 2006; 86: 543-47.

Sección **6**

**Tratamientos
Médicos Clásicos**

Capítulo 21 *Píldoras Contraceptivas Orales (PCOs) para Tratamiento de Endometriosis*

Introducción

La endometriosis es un trastorno ginecológico común definido por la presencia de la glándula y estroma endometrial fuera del útero y se estima que se produce en 7-10% de las mujeres en la población general y hasta el 50% de las mujeres pre-menopáusicas. Es una enfermedad progresiva donde la enfermedad macroscópica mínima puede asociarse con síntomas graves y la enfermedad todavía extensa puede ser clínicamente silenciosa.¹ Las manifestaciones principales de la endometriosis son dolor pélvico, masas anexiales e infertilidad con una prevalencia de 38% (rango, 20-50%) en mujeres infértiles y en 71-87% de las mujeres con dolor pélvico crónico.¹ Por tanto, los objetivos del tratamiento para las mujeres con endometriosis deberían ser idealmente dirigidos en sí al alivio de los síntomas, la promoción de la fertilidad y la prevención de la progresión de la enfermedad. Lamentablemente, sin embargo, ningún tratamiento que corresponda a estos requisitos existe y todos los regímenes de tratamientos conservadores, ya sean médicos o quirúrgicos, se asocian con la recurrencia de la enfermedad.

Originalmente se consideró que la enfermedad sería mejor tratada quirúrgicamente y, con el desarrollo progresivo de la laparoscopia operatoria, el tratamiento de la endometriosis podría ser instituida en el momento del diagnóstico, resultando en una más eficiente, pero no necesariamente más eficaz, terapia. Sin embargo, como la complejidad y la cronicidad de la endometriosis se ha reconocido, el péndulo ha estado balanceando sin cesar hacia las opciones médicas y ahora se acepta que el tratamiento médico que puede inducir una supresión generalizada de la enfermedad es necesario.^{2,3}

Históricamente, la endometriosis se ha visto como una enfermedad endocrina ya que las hormonas esteroideas han sido consideradas como las principales reguladoras

del crecimiento y la función del tejido del endometrio. Así, la mayoría de los tratamientos médicos para las mujeres con endometriosis se han basado en la idea de que la condición es una enfermedad hormonal sensible y, de hecho, su evolución ha sido paralela a la llegada y la introducción de potentes hormonas sintéticas esteroideas. La terapia hormonal para la endometriosis data de más de cinco décadas. En los años 1940 y 1950, el dietilestilbestrol y la metiltestosterona fueron utilizados. El tratamiento con progestina sola o estrógeno y progestina combinados se utilizaron en los años 1960 y 1970. El danazol fue introducido en la década de 1970, seguido por la hormona agonista liberadora de gonadotropina y gestrinona a finales de 1980 y principios de 1990. En general, estas terapias se han centrado en la alteración hormonal del ciclo menstrual en un intento de producir un pseudo-embarazo, una pseudo-menopausia, o una anovulación crónica. Cada una de estas situaciones se considera que causa un entorno óptimo para el crecimiento y el mantenimiento de endometrio y, por extensión, de implantes del endometrio.²

En los últimos años recientes, sin embargo, el enfoque ha cambiado. En la actualidad, hay una mejor comprensión de la patogénesis, el crecimiento y el mantenimiento del endometrio ectópico, especialmente en el nivel molecular. Esto ha proporcionado a los desarrolladores de drogas con blancos moleculares precisos para el tratamiento de la endometriosis. Actualmente en desarrollo, estos nuevos agentes tienen el potencial de una mayor eficacia y flexibilidad, con menos efectos sistémicos. A pesar de ello, en la actualidad, los progestágenos solos o en forma de píldoras contraceptivas orales (PCO) están recuperando poco a poco su popularidad como un tratamiento para la endometriosis.

Es en este escenario que este capítulo analizará las razones y posibles indicaciones para el uso de PCO en el tratamiento actual de la endometriosis. Aunque la mayoría de los tratamientos para la endometriosis están dirigidas a los propios implantes, los síntomas puede ser tratados directamente y, por lo tanto, estos aspectos son analizados por separado.

Fundamento Biológico para el Uso de PCO en el Tratamiento de la Endometriosis

A finales de 1950, Kistner informó que la combinación de los contraceptivos estrógeno-progestágeno eran eficaces en el tratamiento de la endometriosis. Se notó por primera vez por la aparición de la endometriosis en el momento de la cesárea en que el embarazo transforma el tejido endometrial que está funcionando en decidua que en última instancia sufre una necrosis decidua y la involución, y parece ser de beneficio con una regresión documentada de la endometriosis después de la finalización de la gestación. Este autor sugirió que esta

decidua del tejido del endometrio como consecuencia de los niveles sanguíneos elevados de estrógeno y progesterona explicaría que los signos y síntomas de la endometriosis con frecuencia tienen regresión durante el período de gestación y durante períodos variables de tiempo después.

La inducción farmacológica de un "pseudo-embarazo" iatrogénico con un curso continuo de estrógeno más progestina de 6 - a 12 meses trata de imitar el perfil hormonal y por tanto los cambios endometriales vistos en el embarazo. Progestágenos con o sin estrógenos inducen la anovulación y amenorrea en función de su dosis, provocan marcada decidualización, aciclicidad y atrofia del endometrio eutópico y ectópico, y disminuyen la inflamación intraperitoneal. Esto se ha observado en las mujeres, pero está en desacuerdo directo con los datos del mono rhesus que demuestran implantes más grandes, con considerable crecimiento local después de ese enfoque terapéutico.³ De hecho, los regímenes de pseudo-embarazo producen un ambiente hormonal acíclico, pero no exponen las lesiones de endometriosis

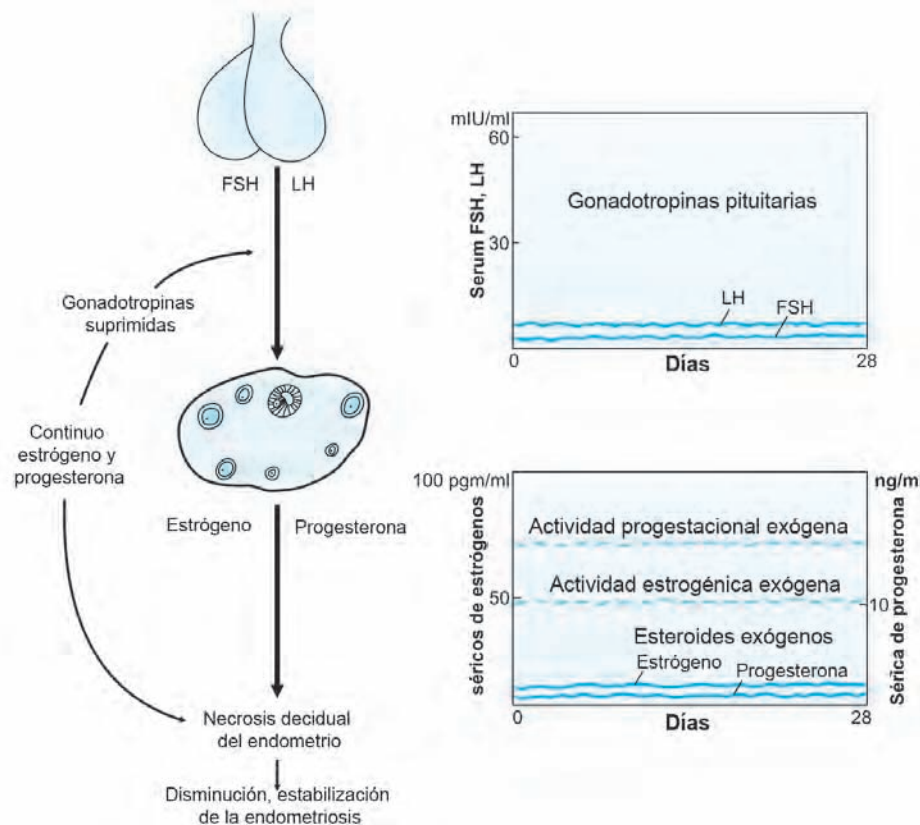


FIGURA 21-1: Efectos de la terapia continua de estrógeno-progestina sobre el eje pituitario-ovárico. La liberación de gonadotropinas y la esteroidogénesis ovárica se suprimen con el estrógeno exógeno y la progestina, causando necrosis decidua del endometrio (Tomado de Hammond CB, Haney AF, Fertil Steril 1978; 30: 497-509) (reproducido con permiso)

a cantidades significativas de estrógeno (Figura 21-1). Aunque la mayoría de los progestágenos sintéticos tienen suficiente actividad androgénica y progestacional para bloquear los efectos de estrógenos co-administrados, es posible que en algunos pacientes la administración de estrógenos en realidad estimule la actividad metabólica en el tejido del endometrio.

De hecho, a pesar de que las PCO son la droga más comúnmente recetadas para los síntomas de la endometriosis, los datos sobre el mecanismo de acción son escasos. Recientemente, Sin embargo, el efecto de la PCO en la regulación del crecimiento de células endometriales *in vitro* ha sido recientemente investigado.⁵ La apoptosis (o muerte celular programada) de endometrio está regulada por hormonas esteroideas y es controlada por la expresión de varios genes reguladores. Las células ectópicas epiteliales y estroma endometrial en pacientes con endometriosis muestran una capacidad de supervivencia aumentada, causada probablemente por el alto efecto anormal de los genes que bloquean la apoptosis. La exposición a un PCO monofásico que contiene desogestrel 0.15 mg + 30 mcg de etinilestradiol por píldora durante 30 días aumenta significativamente la apoptosis de endometrio en comparación con los niveles de pre-tratamiento, en ambas células epiteliales y estromales, produciendo valores similares a los observados en el endometrio de las mujeres sin control de la endometriosis. Por lo tanto, la PCO aumenta la muerte celular y, además, la proliferación de células del endometrio en pacientes con la enfermedad es reducida significativamente por la exposición a un PCO.

Además, dienogest, un esteroide sintético que se usa como un progestágeno en PCO está siendo investigado actualmente en el tratamiento de la endometriosis.⁵ En el modelo de la rata, se ha informado que el dienogest reduce el volumen del endometrio autólogo trasplantado, inhibe la angiogénesis, disminuye el número de células inflamatorias del líquido peritoneal, el aumento de la actividad de las células asesinas naturales de células del líquido peritoneal, disminuye la producción de interleucina por los macrófagos peritoneales, induce la producción de prolactina (un indicador típico de decidualización) por las células humanas del estroma endometrial, y provoca una inhibición dosis-dependiente de la proliferación de células estromales endometriales. Los resultados recientes arriba indicados pueden proporcionar una pista mecánica a la acción de la PCO en la endometriosis.⁵

PCO para el Tratamiento de la Endometriosis en sí Mismo

Como se menciona arriba, la regresión de las lesiones de endometriosis que conduce a la reducción o la eliminación de los síntomas, así como mejorar la fertilidad deben ser los objetivos de la terapia médica. Todos los estudios clínicos llevados a cabo sobre el manejo hormonal de la endometriosis se basaron en la respuesta presupuesta de los implantes endometriósicos a un entorno endocrino adverso. Asimismo, se asumió que de ser más drástico el impacto de la droga, mayor sería la probabilidad de éxito en términos de regresión de la lesión y, en consecuencia, la tasa de embarazo en mujeres infértiles y el alivio del dolor en pacientes sintomáticas. El campo de aplicación de enfoques médicos se ha limitado fundamentalmente a los estadios iniciales de la enfermedad, como la cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento de los endometriomas y enfermedad extensiva.⁶

El efecto de los medicamentos en el número, el volumen y la amplitud de los implantes se ha examinado para un número de fármacos de diferentes maneras. Muchas investigaciones son mal controladas o no controladas y, a menudo, la observación en búsqueda del efecto se lleva a cabo durante la administración de la droga en sí. Así, lo que ocurre después de la interrupción del tratamiento es frecuentemente desconocido.³

Un curso estándar de 6 meses de terapia hormonal de la endometriosis con acetato de medroxiprogesterona, danazol o agonistas de la GnRH se asocia generalmente con una resolución total o parcial de implantes peritoneales en aproximadamente el 60% de las pacientes y en una mejora de la puntuación de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) cuando se compara con el placebo. Los PCO prescritos en la actualidad tienen más probabilidades de producir una imagen de progestágeno-dominante similar a la de progestágeno y, por lo tanto, se espera que los resultados sean similares a los obtenidos con acetato de medroxiprogesterona sólo pero no existen datos específicos publicados sobre PCO. De hecho, se acepta que el tratamiento médico de la endometriosis, en general, resulta en una mejora de las puntuaciones de AFS y no hay diferencia en la eficacia de las terapias hormonales diferentes a este respecto.⁷

Sin embargo, las consideraciones basadas en los efectos de los medicamentos disponibles sobre el alcance de los implantes de endometrio no deben tenerse en cuenta más como útiles, ya que se ha demostrado en repetidas ocasiones que las lesiones persisten, aunque en forma inactiva y microscópica, y que una laparoscopia repetida al final

del tratamiento médico no es un factor predictivo de la evolución de la enfermedad en el corto y mediano plazo. De hecho, el curso natural de la endometriosis es un misterio y es casi imposible llegar a conclusiones válidas sobre el desarrollo fisiopatológico de la enfermedad y su desaparición o la reaparición después de (o debido a) la terapia. Aproximadamente un tercio de las pacientes con endometriosis en un grupo de tratamiento con placebo mostraron una mejoría espontánea en las puntuaciones de AFS, un tercio, deterioro, y el resto ningún cambio.⁸

Los regímenes de pseudo-embarazo han sido administrados tanto por vía oral y parenteral y muchas combinaciones de estrógeno-progestina se han utilizado. Altas dosis de PCO se utilizaron inicialmente en un programa de aumento de la dosis para imitar el estado de embarazo. Con mayor experiencia, sin embargo, se reconoció que el uso continuo de dosis bajas de PCO, que se asociaron con menos efectos secundarios, tiene los mismos resultados beneficiosos. La elección de la píldora, poco importa, aunque una formulación monofásica parece más lógica que una pastilla multifásica para tratamiento continuo. Casi todas las combinaciones de estrógeno-progesterona resultan en decidualización progresiva y necrobiosis úterina y la reabsorción del tejido endometrial ectópico. La técnica actual implica el uso de una dosis baja (20-35 mcg de etinilestradiol) de PCO continua durante 6-12 meses. El tratamiento usualmente se inicia con una píldora diaria y un aumento a dos o más pastillas por día, sólo si ocurre el sangrado intermenstrual. La administración de dosis superiores a dos pastillas no se recomienda, sin embargo, debido al aumento de reacciones adversas no deseadas, la dosis más baja de la hormona que produce la amenorrea luego se mantiene durante el curso de la terapia. El estrógeno (2 mg de estradiol o 1.25 mg de estrógenos conjugados al día durante 1 semana) puede añadirse según sea necesario para controlar el sangrado intermenstrual, el cual es más común con la terapia continua que con la cíclica. La reacción decidual y necrobiosis producidos por las formulaciones de baja dosis son tan amplias como se señaló en los regímenes de dosis altas anteriormente utilizados.⁹

Durante los primeros 2-3 meses de tratamiento, la mayoría de las pacientes están sujetas a un empeoramiento de la sintomatología atribuible a la endometriosis, además de las específicamente relacionadas con la PCO. Estos últimos efectos secundarios no deseados son frecuentes y algunas veces graves. Estos pueden incluir hinchazón abdominal, dolor de pecho y dolor a la palpación, aumento del apetito, depresión, aumento de peso, edema, náuseas y sangrado intermenstrual. Además, las dosis

altas de PCO aumentan el riesgo de tromboembolismo. La ovulación y la menstruación generalmente se reanudan 4 a 8 semanas después que el tratamiento ha sido discontinuado.⁹

El pseudo-embarazo representaba el tratamiento médico más eficaz de su tiempo. Debido a sus efectos secundarios, sin embargo, muchas pacientes no podían o no deseaban continuar su uso y los médicos estaban dudosos de prescribir la misma. Hoy en día, las PCO son el tratamiento más comúnmente recetado para los síntomas de la endometriosis, pero es interesante que haya una falta de consenso en la literatura sobre la relación entre el uso cíclico de PCO y el riesgo de endometriosis.^{10,11} Un primer estudio que contiene los resultados de la Asociación de Planificación Familiar de Oxford llegó a la conclusión de que el riesgo de endometriosis fue inferior en usuarias corrientes de PCO, pero después de que la píldora se detiene el riesgo es mayor que en las que nunca son usuarias (es decir, el actual PCO podría suprimir temporalmente la endometriosis pero el riesgo se incrementaría después de eso). Un patrón similar de riesgo, también se informó en otros estudios de cohorte y casos de control realizados en Italia y el norte de Europa y los países de América. Sin embargo, en otros estudios epidemiológicos, el riesgo de desarrollar la enfermedad se redujo por el uso de la píldora, mientras que en otros, no se reflejó influencia alguna.

La interpretación de estos resultados, por tanto, debe ser prudente. La selección es el principal prejuicio en los estudios sobre los métodos anticonceptivos y el riesgo de endometriosis. El riesgo elevado para las usuarias corrientes y ex-usuarias de PCO puede explicarse por el prejuicio de selección. La dismenorrea es un síntoma habitual de la enfermedad y también una indicación para el uso de PCO. Así, las mujeres con dismenorrea relacionada con la endometriosis pueden ser excluidas de forma selectiva de la categoría de las que nunca son usuarias, con un consiguiente aumento de riesgo por uso siempre. Además, las pacientes con endometriosis pueden ser más frecuentemente estériles y las mujeres menos fértiles son con menor frecuencia usuarias de anticonceptivos.¹¹

Para volver a analizar el tema de la asociación entre el uso de PCO y el riesgo de endometriosis, pero teniendo en cuenta las diferencias potenciales en la selección entre los casos con la enfermedad y las mujeres de control, un estudio multicéntrico fue realizado en mujeres con y sin endometriosis que se sometieron a laparoscopia para la infertilidad o dolor pélvico en una red de hospitales en Italia, una zona caracterizada por una menor tasa de uso de PCO que en el norte de Europa y Norte América.¹¹ Este

estudio sugiere que el riesgo de endometriosis es mayor en mujeres que han tomado PCO. El riesgo fue observado tanto en las usuarias actuales y ex-usuarias, pero tendió a disminuir ligeramente con el tiempo desde el último uso de PCO. Estos resultados están en desacuerdo con la mayoría de los anteriores estudios de cohorte y de casos de control, pero no todos. No hay una explicación definitiva para este hecho y esto puede ser debido a la confusión residual. Por otra parte, las explicaciones biológicas alternativas de las acciones de PCO en la endometriosis han sido postuladas.¹¹ La PCO causa un patrón menstrual regular y las menstruaciones regulares tienden a aumentar el riesgo de endometriosis. Además, los estudios realizados en monos castrados mostraron que el tejido endometrial situado en el peritoneo no requirió suplementos de esteroides para el inicio de la endometriosis, pero el estradiol y la progesterona fueron indispensables para la supervivencia de los implantes. Además, se ha postulado que los estrógenos y progestinas reducen la respuesta inmune celular y, teóricamente, podrían inhibir aún más la eliminación pélvica de las células endometriales expulsadas.¹² Claramente, se necesitan más estudios sobre la relación entre el uso de PCO y el riesgo de endometriosis.

PCO para el Tratamiento de Infertilidad Asociada con la Endometriosis

La mayoría de las terapias médicas establecidas usadas para tratar la infertilidad asociada con la endometriosis inhibe la ovulación y por lo tanto se utilizan para tratar la enfermedad por un período de tiempo antes de permitir un intento de la concepción. Los casos iniciales no controlados de estudios de casos-series utilizando PCO en mujeres que tenían infertilidad en adición a la endometriosis indicaron tasas de embarazo entre 10% y el 60%. Sin embargo, este supuesto efecto beneficioso sobre la fertilidad no está respaldado con datos de la medicina basada en evidencias. Una revisión Cochrane reciente informó sobre 13 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron cerca de 800 mujeres con el fin de determinar la efectividad de: a) la supresión de la ovulación con danazol, acetato de medroxyprogesterona, gestrinona, las PCO combinadas y los análogos de GnRH versus placebo o ningún tratamiento, y b) cualquiera de los agentes anteriores versus danazol, y c) los análogos de GnRH versus PCO para el tratamiento de la subfertilidad asociada con endometriosis. Esta revisión sistemática y meta-análisis concluyó que, en el tratamiento de la subfertilidad asociada con endometriosis, la combinación

de datos de ensayos que compararon la supresión de la ovulación durante un máximo de 6 meses con acetato de danazol, gestrinona o acetato de medroxyprogesterona con placebo o ningún tratamiento, no mostró pruebas del beneficio en fertilidad. Además, los ensayos que comparaban gestrinona, medroxyprogesterona, o PCO con un “control activo” (con danazol), no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la fecundidad posterior entre los grupos. Por último, el único estudio que comparó el agonista de GnRH versus PCO indicó que no había pruebas de beneficio de una intervención sobre el otro.

Por lo tanto, no parece haber ningún papel para la terapia hormonal en el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis. Sorprendentemente, se ha señalado que con frecuencia se pasa por alto el hecho de que no sólo estas hormonas fallan en mejorar la fertilidad, sino que también pueden retrasar la fecundidad por el hecho de que la paciente es incapaz de concebir, mientras que es medicada por varios meses.³ Si esos ensayos controlados se volvieran a analizar con un seguimiento que comienza al momento del diagnóstico, en lugar de a la conclusión de la terapia, la terapia médica es mucho peor que ningún tratamiento y, por tanto, la terapia médica de supresión resulta significativamente perjudicial para la fertilidad.³

PCO para el Tratamiento del Dolor Asociado con la Endometriosis

La endometriosis sintomática es una causa frecuente de dolor pélvico. El dolor puede ocurrir en el momento mismo que el sangrado menstrual (dismenorrea), durante o después del acto sexual (dispareunia o dolor post coital) o se presenta como otros dolores pélvicos que ocurren en un patrón cíclico o no cíclico. La dismenorrea es el síntoma doloroso más común en pacientes con endometriosis.

Las PCO son consideradas por muchos ginecólogos como la droga de elección en el manejo de las mujeres con endometriosis y durante muchos años han sido ampliamente utilizadas en la práctica clínica para la reducción de los síntomas dolorosos asociados con esta enfermedad. Numerosos ensayos no controlados han evaluado el alivio del dolor con CO, en general, demostrando mejoría en 75 a 90%,³ pero sólo unos pocos estudios formales han cuantificado sus efectos, o comparado estos con los obtenidos durante la administración de otros fármacos.

En los ensayos clínicos aleatorios que comparan la terapia de supresión hormonal con danazol, el agonista de GnRH o medroxyprogesterona versus placebo, el tratamiento médico fue encontrado ser más eficaz que

el placebo para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis, pero ningún tratamiento parece ser mejor que cualquier otro.^{3,7,14} El único estudio incluido en una revisión Cochrane reciente no mostró diferencias significativas entre el agonista de GnRH y la PCO cíclica de baja dosis en el alivio del dolor al final de la tratamiento. Seis meses después del tratamiento, los síntomas habían recurrido en todos los pacientes. No se pudo hacer comparación de la dismenorrea durante el tratamiento puesto que el agonista de GnRH induce amenorrea. Sin embargo, seis meses después del tratamiento ninguna mujer en cualquiera de los grupos había experimentado una resolución completa de la dismenorrea. No hubo una diferencia significativa entre la PCO y el agonista de la GnRH en el tratamiento de la dispareunia, o bien al final del tratamiento o después de seis meses de seguimiento. Además, el primer ensayo aleatorizado con placebo controlado, doble ciego, que investigaba una dosis baja de PCO para la dismenorrea asociada a endometriosis mostró la eficacia y seguridad de este método terapéutico.¹⁶

Las PCO utilizadas cíclicamente son el único tratamiento para la endometriosis que permite el sangrado uterino mensual. La dismenorrea es considerada como la queja más frecuente en las mujeres con esta enfermedad. Por lo tanto, el síntoma no puede desaparecer por completo durante la administración de la PCO. Estudios recientes han demostrado que las mujeres con problemas menstruales durante el uso cíclico de una PCO pueden beneficiarse de un cambio a la administración continua. Así, el uso continuo de una dosis baja de PCO puede ser útil en el control de la endometriosis sintomática relacionada con la menstruación y los síntomas de dolor en las pacientes que no responden a un régimen cíclico de la píldora después de un tratamiento conservador de cirugía pero no hay datos que abordan el uso de PCO combinadas cíclicas frente a no cíclicas para el dolor pélvico crónico.^{17,18}

Ningún estudio con un diseño prospectivo apropiado ha evaluado la administración de PCO post-operatoria de rutina que sigue a una cirugía conservadora para la endometriosis¹⁴ pero un informe reciente sugiere que el uso de una dosis baja, cíclica, de PCO después del tratamiento laparoscópico de los endometriomas ováricos no sólo puede aumentar el período libre de síntomas, sino también prevenir la recurrencia del endometrioma.¹⁹ El endometrioma ovárico no debe considerarse una contraindicación para la administración de la PCO después de la cirugía si es necesario o deseable. Un estudio comparó la eficacia de una PCO (0.15 mg de desogestrel y 20 mcg de etinilestradiol) con aquella del acetato de ciproterona

en el tratamiento de la endometriosis asociada a dolor pélvico recurrente después de cirugía y ambos sistemas utilizados han mostrado ser un medio eficaz, seguro y tratamiento barato para el dolor recurrente después de la cirugía conservadora para la endometriosis sintomática.⁵ Además, anastrozol, más una dosis baja de PCO se ha propuesto para los pacientes con la endometriosis documentada y el dolor pélvico crónico refractario a múltiples tratamientos médicos y quirúrgicos.²⁰

Sorprendentemente, la PCO tiene la gran ventaja sobre otros tratamientos hormonales, ya que se puede tomar de forma indefinida y es generalmente más aceptable para las mujeres que las alternativas de tratamiento hormonal, lo que mejora la conformidad. Así, las PCO son una primera línea de tratamiento médico adecuado para las mujeres con dismenorrea y dolor pélvico relacionados con endometriosis. De hecho, no hay datos disponibles para apoyar la creencia de que las PCO se consideran como fármacos de segunda línea como sugiere un estudio que investiga si un agonista de la GnRH administrado durante 4 meses antes de comenzar con un tratamiento de PCO cíclica podría mejorar los resultados en comparación con el uso inmediato de una PCO (0.75 mg de gestodeno y 30 mcg de etinil estradiol) durante 12 meses. Un año después de la asignación aleatoria, las dos modalidades de tratamiento mostraron un alivio similar de dolor pélvico en mujeres con endometriosis.⁵

PCO en el Tratamiento Empírico de Dolor Pélvico Crónico y Endometriosis

No hay duda de que hay diferentes tratamientos eficaces para las mujeres con endometriosis, pero todos tienen limitaciones. Dado que la terapia quirúrgica y los tratamientos médicos tienen una eficacia similar con respecto al alivio del dolor, el abordaje quirúrgico óptimo para el dolor asociado a endometriosis aún no se ha definido y el tratamiento de combinación con la cirugía y las drogas pueden ofrecer una ventaja en el tratamiento del dolor, pero el grado de la ventaja no es clara; no es sorprendente que todavía hay muchas preguntas sin respuesta en relación con el tratamiento más adecuado para las mujeres con este trastorno.^{2,17}

Una comparación de la técnica quirúrgica y médica para la endometriosis en Europa y los Estados Unidos revela estrategias de gestión similar para la enfermedad. La laparoscopia se utiliza para el diagnóstico en 54% y 66% de los casos en Europa y los Estados Unidos, respectivamente. Los tratamientos médicos que se utilizan con más frecuencia para la endometriosis en Europa y los



FIGURA 21-2: Estrategia recomendada para la gestión de las mujeres con endometriosis y síntomas de dolores. AINE = Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; GnRHa = gonadotropina - agonistas que liberan hormona (Tomado de Winkel CA, 2003 *Obstet Ginecol*, 102:397-408) (Reproducido con Permiso)

Estados Unidos son PCO y drogas antiinflamatorias no esteroideas.²¹ Sin embargo, en la actualidad, el valor de la laparoscopia en el diagnóstico de la endometriosis y el dolor pélvico crónico es objeto de debate y diferentes deficiencias para este uso han sido resaltadas.^{21,22} Si bien la laparoscopia es el estándar de oro actual para el diagnóstico, existe una amplia variación entre los resultados de diagnóstico entre los cirujanos y entre los países. Los hallazgos en Bélgica demuestran que el 70% de las mujeres con dolor pélvico crónico ha visualizado la endometriosis en la laparoscopia. Sin embargo, en España se encontró que el 44% de las mujeres sometidas a laparoscopia para el dolor pélvico crónico tenían la evidencia laparoscópica de la endometriosis, y de éstas el 11% tenía la endometriosis confirmada por biopsia de uterocervix.^{10,21} El valor predictivo positivo para el diagnóstico visual frente al histológico de la endometriosis se ha informado ser de 45%. Además, una biopsia aleatoria del peritoneo en pacientes con dolor pélvico mostró que aproximadamente el 25% de las biopsias revelan endometriosis en la evaluación patológica. Estos resultados indican que el diagnóstico de endometriosis a través de la visualización laparoscópica es poco fiable debido a que los resultados negativos de laparoscopia no implican que el paciente no tenga endometriosis, ni los resultados positivos indican que la enfermedad está presente.²¹

De acuerdo con las pruebas anteriores, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos,^{1,18} el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos,²³ y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología,²⁴ han emitido di-

rectrices clínicas que recomiendan el tratamiento médico empírico de los síntomas de dolor que se presume se deben a la endometriosis sin un diagnóstico definitivo. La justificación de este enfoque es que el dolor pélvico con un estudio de diagnóstico negativo es considerado ser una endometriosis, y que, si la historia, la exploración física, el laboratorio y la evaluación de la ecografía indican endometriosis (y en la ausencia de masas anexiales), el tratamiento empírico es indicado.

El tratamiento médico de las mujeres con dolor pélvico crónico sospechosas de estar relacionadas con la endometriosis debe comenzar con una prueba de drogas anti-inflamatorias no esteroideas o PCO, una combinación de ambos. La selección de un agente terapéutico médico de primera línea debe basarse en la naturaleza del dolor (cíclico o no cíclico), las contraindicaciones de drogas anti-inflamatorias no esteroideas o PCO, el deseo de anticoncepción y otros factores. Si se obtiene alivio adecuado del dolor de drogas anti-inflamatorias no esteroideas, de PCO (individualmente o en combinación), entonces un régimen de gestión del mantenimiento debe ser considerado. Si la terapia de primera línea con PCO y anti-inflamatorios no esteroideas no mejoran los síntomas en un tiempo razonable (3-6 meses), una segunda línea de tratamiento con un agonista de la GnRH y tratamiento auxiliar debe ser tratado, por un tiempo. Si la terapia de segunda línea falla, el médico debe reconsiderar otras causas del dolor y la laparoscopia. Este plan para el manejo del dolor y la endometriosis (**Figura 21-2**) fue ratificado por paneles de consenso formados por ginecólogos de la práctica tanto de los Estados Unidos y Europa.^{21,25}

Recientemente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, Comisión de Cuidado de Adolescentes, escribió una Opinión de Comité sobre la endometriosis en adolescentes, que también ha cambiado el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.²⁶ Ellos recomendaron que la evaluación laparoscópica se ofrezca a las adolescentes menores de 18 años sólo si tienen un dolor persistente, teniendo PCO y anti-inflamatorios no esteroideos dado su perfil de seguridad. De hecho, la mayoría de los expertos consideran que es razonable comenzar con este tratamiento empírico de primera línea, pero se ha informado que el 50% -70% de los adolescentes con dolor pélvico que no responden a la terapia de combinación de hormonas (como PCO y fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tienen la endometriosis en el momento de la laparoscopia.²⁶ Por lo tanto, mientras que la necesidad de un diagnóstico precoz y tratamiento de la endometriosis en la adolescencia se ha destacado,²⁶ a menudo existe un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enferme-

dad y se ha sugerido que en el largo plazo puede haber desventajas psicológicas y sociales asociadas al retrasar el diagnóstico.²² Por otra parte, no se sabe cómo el uso de PCO enmascara el diagnóstico y ningún estudio ha demostrado que la intervención temprana limita resultados específicos de la enfermedad. En este sentido, debe hacerse hincapié en que no hay datos disponibles respecto a la terapia médica para la prevención de la progresión de la enfermedad o para la prevención del dolor futuro y preservación de la fertilidad, un hecho que debe considerarse sobre todo en mujeres asintomáticas en las que la endometriosis se descubre por casualidad.¹

Resumen y Conclusiones

Las PCO son ampliamente utilizadas como tratamiento de primera línea para los síntomas dolorosos asociados con endometriosis y también son utilizadas para el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento con agonistas de GnRH. Sin embargo, como se destacó anteriormente,¹² es evidente que los tratamientos médicos actualmente disponibles no curan la endometriosis, independientemente del medio hormonal inducido y la presencia de amenorrea. Los implantes de endometrio ectópico sobreviven, aunque en la forma atrófica, listos para la reactivación, cuando la suspensión del tratamiento ocurre. Un objetivo terapéutico más razonable puede ser la simple limitación del crecimiento del endometrio ectópico y eutópico; hipomenorrea obtenida con PCO que contienen un componente prevalente de progestágeno y una baja dosis de estrógeno, podrían reducir la cantidad de menstruación retrógrada y la síntesis de prostaglandinas de endometrio, con disminución de la contractilidad del miometrio y dolor pélvico. Esto podría dar a las pacientes con endometriosis una calidad de vida aceptable. Sin embargo, la relación entre el uso temprano de PCO y el riesgo de endometriosis, así como los resultados específicos de la enfermedad, permanecen aún por determinar.

Referencias

1. ACOG. Medical management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin No. 11, December 1999; reaffirmed date 2007.
2. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266-75.
3. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Sem Reprod Med* 2003; 21:209-21.
4. The ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527-35.
5. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9:387-96.

6. Vercellini P, De Giorgi O, Pesole A, Zaina B, Pisacreta A, Crosignani PG. Endometriosis: drugs and adjuvant therapy. In: Templeton A, Cooke I, Shaughn O'Brien PM, eds. *Evidence-based Fertility Treatment*. London, RCOG Press, 1999; 225-45.
7. Farquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 321-32.
8. Evers JLH, Dunselman GAJ, Land JA, Bouckaert XJM. Endometriosis: prevention of recurrences. In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB (Eds). *Fertility and Reproductive Medicine*, Amsterdam, Elsevier Science BV, 1998; 387-96.
9. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:620-32.
10. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Romás S et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387-91.
11. Italian Endometriosis Study Group. Oral contraceptive use and risk of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:695-99.
12. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993; 8:547-51.
13. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3: CD000155.
14. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with Endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(suppl. 4):S18-S27.
15. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3: CD001019.
16. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90: 1583-88.
17. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102:397-408.
18. ACOG. Chronic pelvic pain. ACOG Practice Bulletin No. 51. *Obstet Gynecol* 2004; 103:589-605.
19. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:504.e1-504.e5.
20. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin S, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84:300-04.
21. Opinion Leaders' Advisory Panel. 2005 Women's Health Global Opinion Leaders' Advisory Panel. *Drugs of Today*, 2005; vol. 41, Suppl.A.
22. Ballard K, Lowton K, Wright J. Balancing the risks and benefits of different diagnostic interventions for chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006; 86:1317.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Guideline No. 41, April 2005.
24. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-2704.
25. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961-72.
26. ACOG Committee on Adolescent Care. Endometriosis in adolescents. Committee Opinion No. 310, April 2005. *Obstet Gynecol* 2005; 105:921-27.

Capítulo 22

Drogas Antiinflamatorias No Esteroideas

Introducción

La endometriosis es una condición ginecológica común que afecta a las mujeres en edad reproductiva, y puede conducir a síntomas dolorosos e infertilidad.¹ La prevalencia real de la enfermedad es desconocida y su epidemiología es bastante difícil de determinar con precisión, ya que requiere cirugía para el diagnóstico.²⁻⁴ Sin embargo, en el año 2005, había 1.67 mil millones de mujeres de 15 a 49 años en el mundo (www.prb.org). Suponiendo una prevalencia del 1% significa que podría haber 16 millones de mujeres con endometriosis en todo el mundo, mientras que una prevalencia del 20% implica que hay 334 millones de mujeres con endometriosis. El número real probablemente se encuentra en algún punto intermedio.

Según la Sociedad Nacional de la endometriosis (www.endo.org.uk), el 65% de las mujeres con endometriosis in-

formó de que su condición había afectado negativamente a su empleo. El diez por ciento de las mujeres tuvo que reducir sus horas de trabajo y el 30% no había sido capaz de continuar en el mismo empleo. Hasta el 16% de las mujeres no puede continuar en cualquier empleo y 6% necesitó solicitar las prestaciones del Estado. Así, además de sus sentimientos de pérdida como contribuyentes a la sociedad, se convirtieron en dependientes de los demás. Evidentemente, esto añadió a la sensación de baja estima que algunas mujeres con endometriosis expresan debido a su enfermedad que las incapacita.

La endometriosis es todavía un enigma y decidir sobre el tratamiento óptimo para una paciente puede ser muy difícil por varias razones. En primer lugar, no hay una comprensión completa de la etiología de la enfermedad o de su desarrollo o la recurrencia. En segundo lugar,

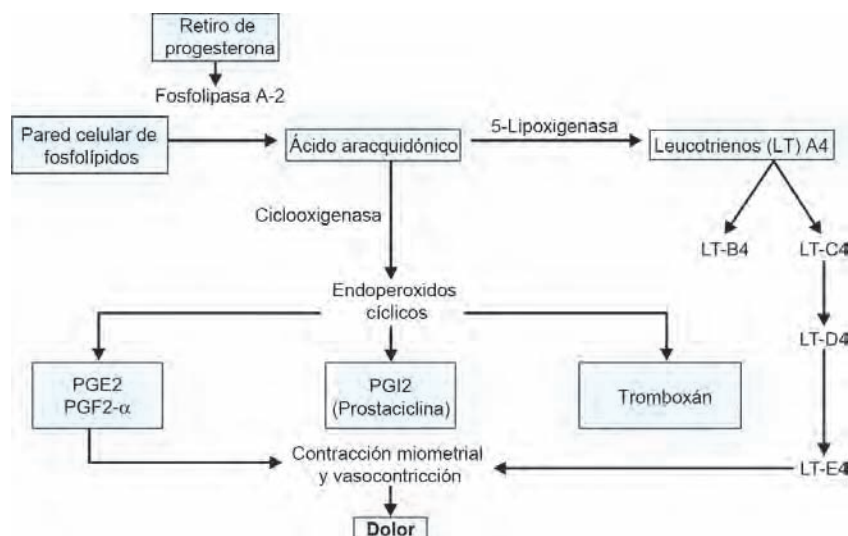


FIGURA 22-1: Patofisiología de dismenorrea. Harel Z. Dismenorrea en adolescentes y jóvenes adultos: Etiología y manejo. J. Adoles Gynecol (2006) 19:363-71 (Reproducido bajo permiso).

Tabla 22-1: Intervenciones médicas para el tratamiento de la endometriosis

Intervenciones médicas dentro de cada una de las siguientes categorías			
Analgésia / Agentes antiinflamatorios	Supresión de ovulación / estrógenos	Acción directa en depósitos endiométricos	Inmunomodulación
NSAIDs*	Píldoras contraceptivas* Danazol* Gestrinona* GnRH agonistas* ≠ Terapia de reemplazo hormonal HRT Als* (Acción directa)	LNG IUS* Inhibidores de la angiogénesis** SPRMs*** Als* (Supresores del estrógeno) Er ligandos*** Inhibidores de la angiogénesis** Estatinas**	Moduladores inflamatorios***

*Actualmente disponible y con suficiente evidencia para recomendar su uso

**Actualmente disponible, pero no hay suficiente evidencia para recomendar su uso

***Producto(s) en desarrollo (Ciencia básica, ensayos fase I, II o III)

Referencia: Panay N. Avances en el tratamiento médico de la endometriosis. BJOG 2008 Jun 115(7):814-7.

la fisiopatología que conduce al dolor y la infertilidad asociada a endometriosis aún no es completamente clara (**Figura 22-1**). En tercer lugar, no sólo los mecanismos por los que el dolor es causado no se comprenden totalmente; el vínculo entre el dolor experimentado y la extensión de la endometriosis no es bien reconocido. E incluso cuando se diagnostica la endometriosis, ésta puede no ser la causa de los síntomas dolorosos de la mujer. Por último, aunque la gravedad de los síntomas y la probabilidad de diagnóstico aumentan con la edad, llegando a los 40 años de edad,^{5,6} la intensidad del dolor experimentado no siempre se correlaciona directamente con la severidad de la endometriosis.^{7,8}

La teoría de Sampson de menstruación retrógrada, la cual describe las células endometriales que pueden implantar, infiltrar y crecer, parece plausible porque las lesiones peritoneales son más frecuentemente encontradas en los ovarios izquierdos más que de derecha y el fondo de saco posterior, donde el material menstrual regurgitado se recoge.⁹ Sin embargo, a pesar de los extensos esfuerzos de investigación, las vías exactas patogénicas se encuentran todavía en cuestión.⁹⁻¹¹

A pesar de la falta de pruebas que confirmen la relación entre los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la endometriosis, los AINE son tratamientos comúnmente prescritos para el dolor relacionado con la endometriosis (**Figura 22-1**). En este capítulo se intenta dilucidar la relación entre la endometriosis, las prostaglandinas y la lógica detrás de tratamiento con AINE. También arroja algo de luz sobre las modalidades de tratamiento disponibles en base a pruebas que utilizan inhibidores de ciclooxigenasa (COX).

Endometriosis como un Proceso Inflamatorio

Aunque la menstruación retrógrada ocurre en aproximadamente el 90% de las mujeres con ciclo, la endometriosis se diagnostica en sólo el 10% de las mujeres. Esta discrepancia plantea cuestiones acerca de las características del endometrio eutócico con reflujo en pacientes con endometriosis, los cuales pueden tener distintas características para la adhesión o la proliferación en el sitio ectópico. La endometriosis es una condición inflamatoria.^{12,13} Los PGE₂,^{14,15} TNF- α - y IL-1 β ^{16,17} son todos elevados en los medios peritoneales macrófago-acondicionados o en el flujo peritoneal de las mujeres con endometriosis en comparación con las mujeres libres de enfermedad. Tal estímulo inflamatorio induce una respuesta biológica alterada por los implantes ectópicos de endometrio en la pelvis y su secreción posible de compuestos como las citocinas que pueden influir en la respuesta inflamatoria por el huésped. Las disfunciones inmunológicas del huésped han sido invocadas como un factor importante para el desarrollo de este trastorno.¹⁸

Varios estudios^{10,19-23} han demostrado que las mujeres afectadas tienen una mayor concentración y activación de los macrófagos peritoneales y endometriales y de leucocitos polimorfonucleares que ocurren temprano en la secuencia de migración de células inmunes, las cuales pueden mediar la liberación de factores de crecimiento, prostaglandinas (componentes de complemento PGs, y linfocinas con efecto subsiguiente en la actividad de monocitos/macrófagos y la citotoxicidad de las células asesinas naturales, lo que lleva al crecimiento y el desarrollo de implantes endometriales ectópicos sembrados (**Figura 22-2**).

Tabla 22-2: Hallazgos que sugieren que la endometriosis es un proceso inflamatorio

• Altas concentraciones PG de fluido peritoneal en endometriosis (Darke 1981, Badawy 1985)
• Altas concentraciones PG en el fluido menstrual en mujeres dismenorreicas (Cham 1978, Lundstrom 1976)
• PGE ₂ (La principal prostaglandina producto del camino de COX) Actúa post-transcripcionalmente para estabilizar los transcritos COX-2, promoviendo la actividad sostenida de la enzima COX-2 en un ambiente inflamatorio. ²⁶
• La efectividad del inhibidor de la PG sintentasa en mujeres dismenorreicas (Pulkkinen 1978)
• Estudios animales que implican prostaglandinas en implantaciones uterinas de embriones y la reacción de células deciduales.
• Elevado TNF- α e IL -1 β en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis. ^{16, 17}
• Enzima COX-2 no solo en el endometrio ectopico, sino también el lesiones locales de endometriosis, utilizando técnicas inmunohistoquímicas. ³⁴

Garzetti et al informaron que el bloque periférico, el índice de quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y la actividad citotóxica de las células asesinas naturales fueron reducidos con respecto a la etapa de la endometriosis y estaban relacionados inversamente con el PGE₂ plasmático y niveles de estradiol.²⁴ En adición, se ha demostrado que el PGE₂ (el producto principal de la prostaglandina de la vía COX) actúa después de la transcripción para estabilizar las transcripciones de COX-2 que promueven la actividad sostenida de la enzima COX-2 en un ambiente inflamatorio.^{25,26}

Además, en condiciones fisiológicas, la producción de PG así como de COX-2 aumenta durante la fase lútea y la menstruación.^{27,28} De hecho, la COX-2 se considera implicada en la proliferación celular, la regeneración, y la promoción de la angiogénesis.^{29,32} Concentraciones más altas de PGF_{2 α} debido a la COX-2 están presentes en el endometrio humano durante la fase lútea y la menstruación.³³ Además, se encontró un aumento de la expresión de la COX-2 mRNA en la fase secretora, con una tinción COX-2 especialmente pronunciada observada durante la menstruación.³⁴ De interés, los niveles de COX-2 mRNA en el endometrio tomadas de mujeres postmenopáusicas se redujeron en comparación con el endometrio de los ciclos menstruales normales.

En los sitios de inflamación, prostaglandinas hiperalgénicas y proinflamatorias se generan. Además, se activan la transcripción y la síntesis *de novo* de la COX-2 por la exposición de las células inflamatorias a la endotoxina, el interferón y citocinas. En las mujeres con endometriosis, los macrófagos peritoneales tienen mayores niveles de COX-2 mRNA y de proteína que los de las mujeres sin la enfermedad.³⁵ Una densa tinción de la COX-2, así como de la COX-2 mRNA y proteínas están presentes en cantidades más altas en las lesiones del endometrio ectópico en comparación con endometrio eutópico de las mujeres con

endometriosis.^{25,36} Esto sugiere que la activación más alta de la COX-2 en los tejidos del endometrio puede ocurrir en mujeres con dismenorrea.

La angiogénesis patológica se produce en condiciones tales como cáncer y desórdenes inflamatorios crónicos, por ejemplo, la artritis reumatoide, endometriosis, y retinopatía diabética.³⁷ Se ha demostrado que el estrógeno, un regulador principal del crecimiento de las células endoteliales y la angiogénesis en los procesos tanto fisiológicos y patológicos,³⁸ incrementa la producción *in vitro* de PGs por fibroblastos humanos de endometrio. Las prostaglandinas derivadas de endotelio, especialmente PGE₂, son factores proangiogénicos que están implicados en la permeabilidad vascular alterada y angiogenesis. También se ha demostrado que las mismas están involucradas en los efectos vasculares del estrógeno, siendo la vasculatura del ovario y endometrio reconocida como el objetivo más importante de la acción del estrógeno.³⁹⁻⁴¹

Se ha informado que 17 β -estradiol (E₂) podría inducir la expresión de COX-2 en células endoteliales de la vena umbilical humana y que hasta E₂ regula la COX-2 mRNA y los niveles de proteína y la producción de PGE₂ en las células endoteliales microvasculares primarias uterinas humanas (HUMEC) a través de receptores de estrógeno.^{42,43} Las tres moléculas claves, la PGE₂, la COX-2 y E₂, están entonces ligadas estrechamente con el hilo común de la angiogénesis.

Estas observaciones provocaron nuevos conocimientos sobre la interacción paracrina en la fisiopatología de la endometriosis y bien podría ser la base para nuevas estrategias terapéuticas capaces de interrumpir la cascada fisiopatológica en puntos clave. Por lo tanto, los AINEs podrían tener un beneficio terapéutico en la interrupción de los procesos inflamatorios evidentes en mujeres con endometriosis.

Prostanoides Biosintéticos y Ciclooxygenasa (COX), las Vías de Señalización

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son lípidos bioactivos ubicuos que ejercen una función autocrina o paracrina mediante la unión a los receptores específicos de proteína G acoplada para activar la señalización intracelular y la transcripción de genes. Ellas sirven como mediadores implicados en la inflamación y la modulación de la respuesta inmune, la función renal, el tono vasomotor, la adición de plaquetas y la coagulación de la sangre, la diferenciación de las células inmunológicas, cicatrización de heridas, el crecimiento del nervio, el metabolismo óseo. Las prostaglandinas son reguladoras clave de los procesos de reproducción, incluyendo la ovulación, la menstruación, la implantación y el inicio de la labor.⁴⁴

El ácido araquidónico (AA) se libera de los fosfolípidos de membrana de plasma por fosfolipasa (PLA2) y utilizada por enzimas COX y enzimas específicas, tales como prostaglandina D sintasa (PGDS), PGES, PGFS, PGIS sintasa tromboxano (TXS), para formar prostaglandina D₂ (PGD₂), PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ y tromboxano A₂ (TXA₂), respectivamente. Estas moléculas son transportadas activamente fuera de la célula por medio de un transportador de la prostaglandina (PGT), donde ejercen un efecto autocrina o paracrina por acoplamiento a sus respectivos receptores transmembrana heptahelicoidales, DP, EP1-EP4, FP, IP y TP, para activar mensajeros secundarios, como el AMP cíclico (AMPC) y el inositol (1, 4,5)-trifosfato (IP₃), y las cascadas de señalización intracelular.⁴⁵

Al menos cuatro isoformas de PGES han sido descritos: dos isoformas de membrana, mPGE-1 y mPGES-2; una isoforma citosólica, cPGES, y una isoforma de glutatión S-transferasa, GST-μ. La cPGES preferentemente convierte COX-1-derivado PGH₂ a PGE₂ y se asocia con la biosíntesis inmediata de prostaglandinas. La forma inducible asociada a la membrana, mPGES-1, es preferentemente relacionada con la COX-2 bajo las condiciones de la oferta limitada de AA (pero se puede acoplar a la COX-1 en condiciones en que AA está disponible) y se asocia a una biosíntesis retrasada de PGE₂. La mPGES-2 es estructuralmente distinta de mPGES-1 y parece ser expresada en los tejidos donde la biosíntesis de mPGES-1 es baja. La mPGE-2 se puede acoplar con ambas COX-1 y COX-2. La isoforma GST-μ de la PGES ha sido descrita recientemente; sin embargo, su especificidad para el acoplamiento con cualquier isoforma COX queda por determinar.⁴⁵

Receptores de Prostaglandina

Después de la biosíntesis, los prostanoides se transportan fuera de la célula por medio del transportador de prostaglandina (PGT), una proteína perteneciente a una superfamilia de 12- polipéptidos transmembrana orgánicos transportadores aniónicos.⁴⁶ Una vez liberadas fuera de los receptores de la célula, las prostaglandinas actúan en una función autocrina o paracrina mediante la unión a receptores acoplados específicos de proteína G en las proximidades de sus lugares de producción, para activar la señalización intracelular y la transcripción de genes.

Las PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ y TXA₂ ejercen sus funciones biológicas a través de interacciones con, respectivamente, los receptores prostanoides DP, EP, FP, IP y TP. Hay cuatro subtipos de receptores EP (EP1-EP4), los cuales están codificados por cuatro genes separados. Además, hay varias variantes de empalme de los EP3, FP y los receptores de TP, que difieren sólo en sus colas carboxilo-terminales. En general, las isoformas de los receptores prostanoides muestran ligados de unión similares, pero difieren en sus vías de señalización, su sensibilidad a la desensibilización inducida de los agonistas y su tendencia a la actividad constitutiva (**Figura 22-2**).⁴⁵

Entre los diferentes receptores, los receptores IP, DP, EP2 y EP4 aumentan la acumulación del cíclico intracelular (cAMP) vía Gα_s y han sido denominados receptores 'relajantes' porque inducen una relajación blanda del músculo. Los receptores TP, FP y EP1 inducen la movilización de Ca²⁺ a través de Gα_q y constituyen un grupo receptor 'contráctil', porque causan la contracción blanda del músculo. El receptor restante, EP3, generalmente es asociado con una disminución en el cAMP. Este receptor 'inhibidor', por lo general, estimula la contracción blanda del músculo; dependiendo de la variante del empalme y el tipo de células, sin embargo, el receptor EP3 también puede aumentar el AMP intracelular y movilizar Ca²⁺.⁴⁷

Enzimas Ciclooxygenasa

El daño del tejido activa la fosfolipasa A2, ocasionando el ácido araquidónico (AA) que se separa de los fosfolípidos de la membrana de la célula. Tras la liberación, el ácido araquidónico puede proceder a bajar ya sea por la vía de la lipooxygenasa que conduce a la formación de los leucotrienos y lipoxinas, o la vía de la COX que conduce a la formación de tromboxanos y prostaglandinas.

En la actualidad, las tres isoformas descritas de la enzima COX (COX-1, la COX-2 y COX-3) son las responsables de catalizar el paso dedicado en la biosíntesis de la prostaglandina y el tromboxano (denominados colectivamente los 'prostanoides').⁴⁸ Después de la activación de

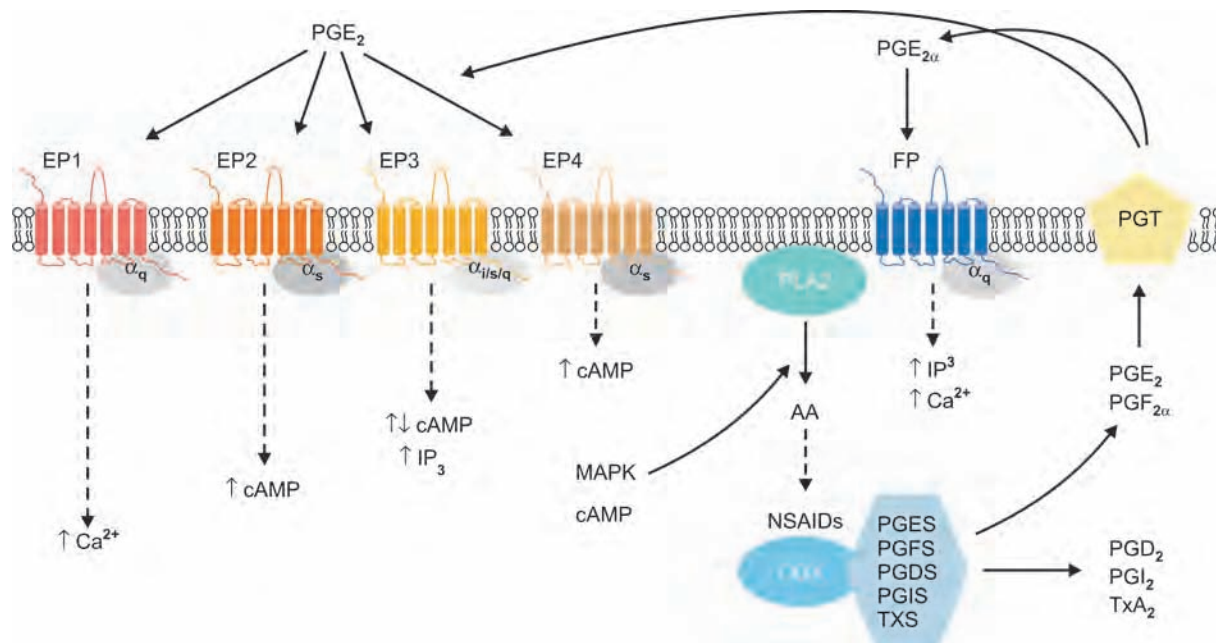


FIGURA 22-2: Representación esquemática de la ciclooxigenasa - prostanoide biosintética y camino señalizado. Ácido araquidónico (AA) es liberado por la membrana plasmática de fosfolípidos por fosfolipasa A2 (PLA2) y utilizada por ciclooxigenasa (COX) y sintasas específicas para formar prostaglandinas (PG), PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ y tromboxano (TX). A. Estos productos son activamente transportados fuera de la célula por un transportador prostanoide (PGT), en el cual ellos ponen en acción un efecto autocrino-paracrino, al acoplarse a receptores heptaélicos transmembrales para activar señales intracelulares. Inhibidores de las funciones enzimáticas de la COX tales como las drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID's) pueden bloquear la biosíntesis de la PG y eventos subsecuentes. IP₃: isonitol trifosfato; MAPK: proteína quinasa mitogeno asociada; PGDS: prostaglandina-D-sintetasa; PGES: prostaglandina-E-sintetasa; PGFS: prostaglandina-F-sintetasa; PGIS: prostaglandina-I-sintetasa; TXS: tromboxano sintetasa. Referencia: Sales KJ, Jabbour HN. Enzimas de la ciclooxigenasa y prostaglandinas en patología del endometrio. Reproducción 2003; 126:559-67.

la fosfolipasa A2 (PLA2), AA es liberado de la membrana plasmática, fosfolípidos, y se reduce a la prostaglandina intermediaria, la prostaglandina H₂ (PGH₂), por las enzimas COX. La PGH₂ sirve como sustrato para las enzimas terminales en la vía biosintética prostanoide, las cuales son designadas de acuerdo con los prostanoide que producen, de manera que PGD₂ es sintetizada por prostaglandina D sintetasa (PGDS), PGF_{2α} por PGFS, PGI₂ (también conocida como prostaciclina) por PGIS, tromboxano (TXA₂) por la sintetasa de tromboxano (TXS), y PGE₂ por PGES (Figura 22-2).⁴⁷

Un rol para una isoforma COX-3 funcional en la fisiología y la fisiopatología humana queda por determinar.

Las COX-1 y COX-2 son productos de dos genes que residen en diferentes cromosomas. Ambos se adhieren a diferentes sitios de AA, pero lo convierten en prostaglandinas con igual eficacia.

La COX-1 es ubicua a la mayoría de los tejidos, y mantiene la mucosa gástrica normal e influencia la función del riñón y de las plaquetas. Durante mucho tiempo ha sido implicada en las funciones normales fisiológicas, pero más recientemente se ha demostrado ser regulada

en diferentes carcinomas y tener un papel central en carcinogénesis.⁴⁵

Por otra parte, la COX-2 está presente en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, los riñones, los huesos, los ovarios y el útero. La respuesta temprana inmediata de gene COX-2 puede ser inducida por estímulos proinflamatorios o mitogénicos, que incluyen varias citocinas, factores de crecimiento y oncogenes.⁴⁵ Las contribuciones de la COX-2 a la angiogénesis incluyen: (1) aumento de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); (2) la producción de los productos eicosanoides de la PGE₂, A₂ tromboxano y PGI₂ que pueden estimular directamente la migración de células endoteliales y de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento y, potencialmente, (3) la inhibición de la apoptosis de las células endoteliales. Así, la COX-2 es inducible por citocinas pro-inflamatorias y produce las prostaglandinas que median las respuestas inflamatorias y el dolor. Su inhibición es una meta terapéutica.^{49,50}

La ablación del gen que codifica la COX-2 en ratones resulta en múltiples fallas reproductivas, incluyendo la ovulación, la fertilización, la implantación

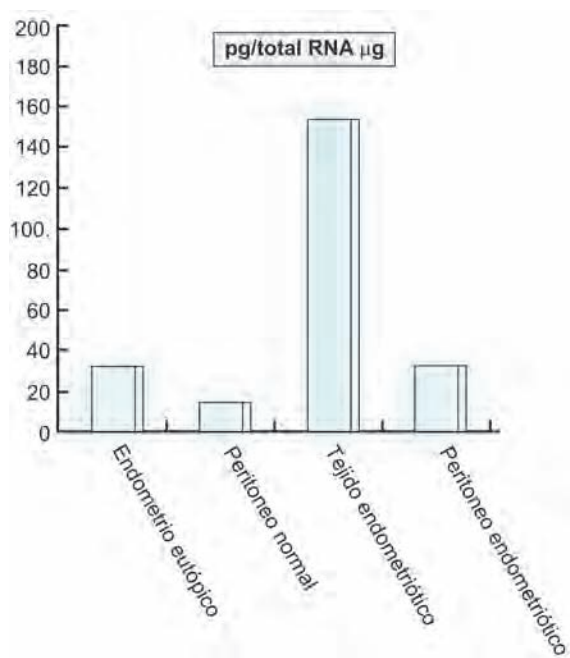


FIGURA 22-3: Determinación cuantitativa de las cantidades de COX-2 mRNA en endometrio eutópico, peritoneo normal, tejido endometriótico (endometriosis ovárica), y peritoneo endometriótico. Referencia: Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Incremento de Ciclooxygenasa -2 en lesiones locales de pacientes con endometriosis. AJRI 2002; 48:50-6.

y decidualización, confirmando que las prostaglandinas producidas por la COX-2 tienen un papel crucial en estos procesos.^{51,52}

Chishima y compañeros de trabajo evaluaron cuantitativamente la expresión de COX-2 mRNA en el endometrio, el tejido ectópico de endometriosis y el peritoneo por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa competitiva (RT-PCR). Observaron que en el útero, la COX-2 se localizaba en el epitelio endometrial. El epitelio de la superficie del endometrio eutópico contenía más COX-2 que el epitelio glandular. También observaron una tinción de COX-2 más frecuente y más densa en los implantes de endometriosis ectópica en comparación con el endometrio eutópico (**Figura 22-3**). Además, los niveles de COX-2 mRNA en la endometriosis eran cinco veces superiores a los de endometrio eutópico. Por lo tanto, los autores concluyeron que el aumento de la síntesis de prostaglandinas, como consecuencia de COX-2 regulada, posiblemente contribuyó a la patogénesis de la endometriosis y la progresión de la enfermedad.²⁵

Drogas Antiinflamatorias No Esteroideas

Los AINE han estado en uso mucho antes de saber algo sobre su mecanismo de acción (**Tabla 22-3**). Ellos son los analgésicos que inhiben las enzimas de ciclooxigenasa

Tabla 22-3: Historia de la farmacoterapia de la prostaglandina E

Fecha	Descubrimiento
Tiempos ancestrales	Partes del árbol conocido como sauce, utilizado para aliviar dolores e inflamación.
1897	Ácido Acetil Salisílico, aislado, identificado y sintetizado
1899	La Compañía Bayer comercializa por primera vez la Aspirina
1963	Se sintetiza la Indometacina, seguido por otros sintéticos y semisintéticos NSAID's
Mid-1970s	Inician las investigaciones hacia el desarrollo de inhibidores de la aromatasa
1971	NSAID's como la aspirina, ejercen su acción principalmente inhibiendo la producción de prostaglandinas
1976	Enzimas COX purificadas
1984	Se encuentra un incremento en las enzimas COX en tejido inflamado
1988	Se encuentra que las enzimas COX son estimuladas por las interleuquinas
1988	Enzimas COX son clonadas
1990	Se encuentra que la ciclooxigenasa es inducida por endotoxinas e inhibida por glucocorticoides, pero la dexametasona no afecta la formación de prostaglandinas, aparece una segunda ciclooxigenasa
1991	Segundo gen de COX descubierto y su isoforma clonada: COX-2
1999	Lanzamiento de inhibidores selectivos de COX-2: rofecoxib y celecoxib
2002	Segunda generación de inhibidores selectivos COX-2: valdecoxib, parecoxib y etoricoxib

COX - Ciclooxigenasa, NSAID's - Drogas antiinflamatorias no esteroideas.

Referencia: Thomas P. Conolly, DO. Inhibidores de la Ciclooxigenasa-2 en prácticas ginecológicas. Investigaciones y Medicina Clínica 2003; 1(2):105-10..

Tabla 22-4: Medicamentos moduladores de la ciclooxigenasas

NSAIDs	Inibidores
I. Acídicos	Ciclooxigenasa-2
A. Acidos carboxilicos	I. Primera generación
1. Acidos fenámicos	A. Celecoxib
a) Meclofenamato	B. Refecoxib
2. Acidos acéticos	II. Segunda generación
a) Sulindac	A. Valdecoxib
b) Indometacina	B. Etoricoxib
c) Tolmetín	C. Parecoxib
d) Diclofenaco	
e) Ketorolac	
3. Acidos piranocarboxilicos	
a) Etodolac	
4. Acidos propionicos	
a) Naproxen	
b) Flubiprofen	
c) Ibuprofen	
d) Ketoprofen	
5. Acidos salicilicos	
a) Aspirina	
b) Salsalata	
c) Diflunisal	
B. Acidos enólicos	
1. Oxicam	
a) Piroxicam	
II. Nonacidic	
A. Nephthylalkanones	
1. Nabumetona	

Referencia: Thomas P. Conolly, DO. Inibidores de la Ciclooxigenasa-2 en prácticas ginecológicas. Medicina clínica e investigación 2003; 1(2): 105-10.

(COX), inhibiendo, por tanto, la producción de prostaglandinas y aliviando los calambres. El primero de los fármacos con este modo de acción fue la aspirina (ácido acetilsalicílico), el cual fue introducido en 1899. Sin embargo, la expresión AINE no se utilizó hasta la década de 1950 cuando se desarrolló la fenilbutazona. Desde entonces, los AINE se han vuelto más ampliamente utilizados (Tabla 22-3).⁵³

Los AINEs tradicionales inhiben la COX-1 y COX-2 (Tabla 22-4) y al hacerlo no sólo disminuyen la inflamación y el dolor, sino también promueven el daño del tracto gastrointestinal y sangrado. La potencia inhibitoria y selectividad de los AINE convencionales de primera generación para la COX-1 y COX-2 son muy variables. Sin embargo, en concentraciones terapéuticas ninguno de los AINEs que se comercializan actualmente evita la actividad gástrica de COX-1. Se estima que el 25% de los pacientes que utilizan AINEs experimentan algún tipo de efecto secundario, con un 5% que desarrollan serias consecuencias de salud (hemorragias masivas, insuficiencia renal aguda, etc.). La aparición de efectos secundarios varía con los AINEs tradicionales.

En el curso de la búsqueda de un inhibidor específico de los efectos negativos de las prostaglandinas que sufrió los efectos positivos, se descubrió que las prostaglandinas efectivamente podían dividirse en dos clases generales que vagamente podría considerarse como “buenas prostaglandinas” y “malas prostaglandinas”, de acuerdo a la estructura de una enzima particular que participa en la síntesis, a saber, la ciclooxigenasa.

Las prostaglandinas cuya síntesis consiste en la enzima ciclooxigenasa-I, o la COX-1, son responsables del mantenimiento y la protección del tracto gastrointestinal, mientras que las prostaglandinas cuya síntesis consiste en la enzima ciclooxigenasa-II, o la COX-2, son responsables de la inflamación y el dolor. La enzima COX-2 fue descubierta en 1988 por Daniel Simmons, un investigador de la Universidad de Brigham Young anteriormente de la Universidad de Harvard. El mismo día, la enzima fue secuenciada, tenía su cuaderno notarial como prueba de su descubrimiento. Posteriormente, la empresa de investigación con la que Simmons había contratado se negó a darle las regalías y los beneficios de su descubrimiento. Se produjo una demanda por el Dr. Simmons contra los desarrolladores de la droga.

Primera Generación de Inhibidores de la COX-2⁵⁴

El **rofecoxib** fue aprobado como seguro y eficaz por la Food and Drug Administration (FDA) el 20 de mayo de 1999 y fue posteriormente comercializado bajo la marca Vioxx®. Sin embargo, el 30 de septiembre de 2004, Merck retiró voluntariamente del mercado de rofecoxib, debido a las preocupaciones sobre un mayor riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular asociados con alto uso de la dosis, a largo plazo. El rofecoxib fue uno de los fármacos más ampliamente utilizados en ser retirados del mercado (www.pdr.net).

El celecoxib (Celebrex®) es 375 veces más selectivo para COX-2 que la COX-1 y no inhibe la COX-1 a dosis terapéuticas. Se absorbe rápida y completamente después de la ingestión oral, incluso en la presencia de alimentos. Los niveles constantes de sangre se alcanzan después de 10 días. Celecoxib se metaboliza en el hígado en metabolitos inactivos que se excretan en el intestino y la orina. En los ensayos clínicos, la toxicidad gastrointestinal, incluyendo el daño de la mucosa, perforación, úlceras y sangrado, se presentó significativamente menos frecuente con rofecoxib que el ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco. No afectó el tiempo de sangrado y la agregación de plaquetas, pero no tenían ninguna ventaja en términos de toxicidad renal (www.pdr.net).

Segunda Generación de Inhibidores de la COX-2

El valdecoxib se fabrica y comercializa bajo la marca Bextra® por G. D. Searle & Company. Tiene una potencia mejorada y una gama terapéutica más amplia que otros inhibidores COX-2. Fue aprobado por la Food and Drug Administration el 20 de noviembre de 2001 y estaba disponible por receta médica en forma de comprimidos hasta 2005, cuando fue retirado del mercado debido a inquietudes sobre posible aumento del riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

En Europa, otro inhibidor específico de COX-2 de segunda generación, etoricoxib, está disponible. Etoricoxib (Arcoxia nombre de la marca en todo el mundo, también Algix y Tauxib en Italia) es un nuevo inhibidor selectivo de COX-2 (aproximadamente 106.0 veces más selectivo para la inhibición de la COX-2 que para COX-1) de Merck & Co. Las dosis son 60, 90 mg/día para el dolor crónico y 120 mg/día para el dolor agudo. Actualmente está aprobado en más de 60 países de todo el mundo, pero no en los EE.UU., donde la Food and Drug Administration (FDA) requiere de seguridad adicional y datos sobre la eficacia de etoricoxib antes de que emita su aprobación. Las indicaciones terapéuticas actuales son: el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, dolor de espalda crónico, dolor agudo y la gota (www.pdr.net).

Debido a la pobre solubilidad en agua de valdecoxib, el profármaco, parecoxib, está siendo desarrollado como una forma inyectable. El parecoxib es un profármaco soluble en agua e inyectable de valdecoxib. Se comercializa como Dynastat en la Unión Europea. El parecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 en la misma categoría que el celecoxib (Celebrex) y rofecoxib (Vioxx). Está aprobado por gran parte de Europa para el control del dolor perioperatorio a corto plazo tanto en la misma forma que ketorolaco (Toradol) se utiliza en los Estados Unidos. Sin embargo, a diferencia de ketorolaco, parecoxib no tiene ningún efecto sobre la función plaquetaria y por tanto no promueve el sangrado durante o después de la cirugía. Sin embargo, en el ketorolaco los Estados Unidos es el único AINE inyectables, aunque está prohibido en muchos países europeos debido a las preocupaciones sobre el sangrado quirúrgico y las úlceras de estómago después de la cirugía (www.pdr.net).

En 2005, la FDA emitió una carta de no aprobación para parecoxib en los Estados Unidos. Un estudio señaló ocurrencias cada vez mayor de ataques cardíacos después de bypass cardíaco de la cirugía en comparación con el placebo cuando las altas dosis de parecoxib se utilizaron para controlar el dolor después de la cirugía. El fármaco

no está aprobado para su uso después de cirugía cardíaca en Europa. (www.pdr.net)

La nimesulida es un inhibidor de COX-2 en relación selectiva, «antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con propiedades analgésicas y antipiréticas. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento del dolor agudo, el tratamiento sintomático de la osteoartritis y la dismenorrea primaria en adolescentes y adultos mayores de 12 años de edad. Debido a las inquietudes sobre el riesgo de hepatotoxicidad, la nimesulida se ha retirado del mercado en muchos países. (www.pdr.net)

En general, los inhibidores COX-2 presentan mejores niveles de seguridad gastrointestinal, son más duraderos y son más eficaces en control del dolor y la inflamación.

AINEs y la Endometriosis

Clásicamente, las principales indicaciones para la terapia médica de la endometriosis han sido la dismenorrea, el dolor pélvico y la dispareunia. Sin embargo, basados en los datos actualmente disponibles dirigidos a prevenir la implantación del endometrio a los sitios ectópicos,³⁴ controlar el crecimiento de la lesión del endometrio e inducir la regresión de los explantes de endometrio en ratas⁵⁵ y ratones,⁵⁶ se puede especular que la inhibición de la COX-2 podría ser un tratamiento prometedor para el tratamiento de la enfermedad en sí misma.

Manejo del Dolor Relacionado con la Endometriosis

Los tres mecanismos propuestos con más frecuencia para la producción de dolor en la endometriosis son: (1) la producción de sustancias como factores de crecimiento y citocinas por los macrófagos activados y las células de otro tipo relacionadas con el funcionamiento de los implantes de endometriosis, (2) los efectos directos e indirectos de sangrado activo de implantes endometrióticos, y (3) la irritación o la invasión directa de los nervios del suelo pélvico o la invasión directa de los nervios mediante la infiltración de los implantes de endometrio, especialmente en el fondo de saco. Sigue siendo plausible, por supuesto, que en cualquier individuo más que uno o todos los de estos mecanismos pueden estar en funcionamiento.

Además, el líquido peritoneal de las mujeres infértiles con endometriosis también muestra un nivel de aumento de prostaglandinas. Esto sugiere que las células aberrantes del endometrio pueden sintetizar y liberar prostaglandinas en el líquido peritoneal y, posiblemente, ser una causa de consecuencias tan diversas como: el dolor y la disfunción tubárica.⁵⁷

Los analgésicos simples (por ejemplo, el paracetamol, la aspirina) pueden usarse para aliviar el dolor leve a

moderado en la endometriosis, ya que no hay evidencia consistente de diferencias significativas en la eficacia entre estas alternativas de primera línea.

La dismenorrea secundaria a la endometriosis es, sin embargo, con frecuencia tratada por los AINE como primera opción, a pesar de la escasez de ensayos controlados aleatorios.

Kauppila et al realizaron dos estudios prospectivos para evaluar el efecto de los diferentes AINEs en el alivio del dolor en general en pacientes con endometriosis. El primero fue un ensayo⁵⁸ controlado con placebo, doble ciego, ensayo cruzado de cuatro tratamientos comparando la indometacina que inhibe el PG-sintetasa (25 mg, tres veces al día), ácido acetilsalicílico (500 mg, tres veces por día), ejerciendo una débil inhibición de PG-sintetasa, ácido tolfenámico que inhibe la PG-sintetasa y antagoniza PGs a nivel de blanco (200 mg, tres veces al día) y placebo (tres veces al día) en 18 mujeres con endometriosis sintomática diagnosticada por laparoscopia o un examen pélvico. Cada mujer recibió uno de los cuatro fármacos durante dos ciclos menstruales cada una, pero no estaba claro cómo se asignaron aleatoriamente las mujeres. Los inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas no aliviaron las molestias premenstruales mejor que el placebo. Durante la menstruación, el ácido tolfenámico alivió los síntomas de endometriosis más eficazmente que el placebo, mientras que la indometacina y ácido acetilsalicílico no difirieron de los del placebo.

En su segundo ensayo,⁸ veinte pacientes con moderados a muy severos períodos menstruales dolorosos, secundarios a la endometriosis, fueron tratados en un ensayo doble-cego, ensayo clínico cruzado con el naproxeno sódico y el placebo. La endometriosis se diagnosticó mediante un examen pélvico, la historia de dolor menstrual, o por la visualización directa de la región pélvica en la laparoscopia o laparotomía. Cada mujer recibió ya sea el naproxeno sódico (275 mg, cuatro veces al día) durante dos ciclos menstruales seguidos de placebo (cuatro veces al día) durante dos ciclos menstruales, o placebo durante dos ciclos menstruales seguidos por el naproxeno sódico durante dos ciclos menstruales. Alivio completo o sustancial se obtuvo en el 83% de los casos de la menstruación dolorosa, con el naproxeno sódico y en un 41% con placebo (P = 0.008), lo que indica que el naproxeno sódico es eficaz y seguro para el tratamiento de la dismenorrea en pacientes con endometriosis.

Ha habido una serie de estudios que relacionan la expresión de la COX-2 para el dolor relacionado con la endometriosis. A partir de estudios inmunohistoquímicos, Ota et al (2001) han demostrado que la proteína

COX-2 es regulada en lesiones endometrióticas.³⁶ Además, Matsuzaki et al (2004) demostró que los pacientes con endometriosis profunda que reflejan dismenorrea severa (puntuación de dolor de la dismenorrea > 7) tuvieron significativamente más altos niveles de expresión de COX-2 en las células del estroma endometrial eutópico en la fase de secreción.

Cobellis et al evaluaron el uso de los inhibidores de la COX-2 específicos (rofecoxib) en el manejo del dolor relacionado con la endometriosis. Veintiocho mujeres con endometriosis estadio I-II fueron incluidas en un estudio doble ciego controlado con placebo. El diagnóstico de la endometriosis se basa en los síntomas clínicos, y fue confirmado por el examen histopatológico y la laparoscopia. El rofecoxib fue administrado a una dosis de 25 mg por día durante seis meses. El ácido fólico fue utilizado como fármaco placebo en 4 mg al día durante seis meses. A las pacientes se les solicitó que llenaran un cuestionario para la evaluación del dolor antes de la laparoscopia y después de 6 meses de tratamiento. Los síntomas de dolor fueron divididos de acuerdo a la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico crónico. El grupo de rofecoxib tuvieron una disminución significativa en los síntomas dolorosos en comparación con el grupo placebo ($p < 0.0001$) (Cobellis). A pesar del pequeño tamaño del estudio, el grupo de rofecoxib ($n = 16$) vs. grupo placebo ($n = 12$), los resultados parecen prometedores al considerar los inhibidores específicos de la COX-2 como una primera línea de tratamiento médico para la endometriosis.

En su revisión de Cochrane 2003 de 31 estudios, Marjoribanks et al⁵³ compararon AINE versus placebo para la dismenorrea primaria. Veintiún diferentes tipos de AINE se evaluaron en los estudios incluidos: aspirina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, dexketoprofeno, diclofenac, etodolac, fenoprofeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, glucametacina, ibuprofeno, indometacina, cloxinate lisina, ácido mefenámico, ácido niflúmico y nimesulida. Los ensayos incluidos en esta revisión proporcionan pruebas abrumadoras de la eficacia de los AINE en el alivio del dolor de la dismenorrea. Todas las medidas de eficacia confirmaron la superioridad general de los AINE con placebo, a pesar de un aumento del riesgo estadísticamente significativo de efectos adversos para los sistemas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, náuseas y diarrea) y nervioso (por ejemplo, dolor de cabeza, somnolencia, mareos y sequedad de la boca).⁵³

A pesar de investigaciones rigurosas, los autores identificaron sólo dos ensayos controlados aleatorios que compararon AINE con placebo en el tratamiento de mujeres con dismenorrea secundaria a la endometriosis. Esto es

sorprendente dado que los AINE son ampliamente prescritos y están disponibles sin receta para el tratamiento del dolor causado por la endometriosis. En comparación, hay mucha literatura que sugiere el uso de AINEs como tratamiento para la dismenorrea primaria. Es probable, sin embargo, que las prostaglandinas están implicadas en la causa del dolor en ambos grupos de pacientes.⁵³

La Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2005 mostró que no hay pruebas concluyentes de si los AINEs, es decir, el naproxeno, son eficaces en el tratamiento del dolor causado por la endometriosis (OR 3.27 [0,61-17,69] para tratamiento activo con naproxeno frente a placebo). Por otra parte, no había prueba de que un AINE en particular es más efectivo que el resto.⁵⁹

A pesar de la evidencia adecuada de que los AINEs son eficaces en el tratamiento de la dismenorrea primaria, aún la evidencia no es concluyente en la evaluación de la dismenorrea secundaria a la endometriosis.

Más recientemente, Sinaii et al en su estudio transversal evaluaron el patrón habitual de los tratamientos médicos para el dolor de la endometriosis. En su estudio de la experiencia de vida de las pacientes en la utilización de tratamiento para los síntomas de la endometriosis, se describió la secuencia de los tratamientos utilizados, en base a las probabilidades calculadas de un tratamiento a seguir por otro de todas las órdenes de tratamiento cuantificables proporcionadas por las entrevistadas del estudio. Los Contraceptivos Orales (CO) o analgésicos fueron tomados en primer lugar en 83% del tiempo (47% y 36%, respectivamente) de las pacientes encuestadas. Las mujeres que tomaron CO, con más frecuencia tomaron analgésicos seguidamente (41%). De manera similar, las que tomaron analgésicos pasaron a tomar anticonceptivos orales (40%), mientras que muy pocas (6%) tomaron anticonceptivos orales de nuevo. Sorprendentemente, el 17% se inició con una hormona de segunda línea como su tratamiento inicial. De las que tomaron la GnRH-a, la mayoría tomó a continuación los analgésicos (34%), o bien el danazol o los progestágenos (34%).

AINEs Inhibición de la Endometriosis

La expresión excedida de COX-2 se detectó en el endometrio eutócico y ectópico de pacientes con endometriosis.^{34,36} Además, la gran cantidad de PG en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis y las lesiones de endometriosis pueden conducir a la formación de estradiol excesivo. A su vez, el estradiol y citocinas (IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa), las cuales se incrementan en la endometriosis, inducen la COX-2.⁶¹

La asociación de la COX-2, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ha sido demostrada en muestras humanas de cáncer de pulmón de células no pequeñas.⁶² La PGE aumenta la producción de VEGF y luego VEGF estimula la expresión de COX-2 en células endoteliales.²⁶ Esta ruta establece un lazo de retroalimentación positiva en favor de las altas concentraciones de estrógenos, PGE y VEGF en endometriosis.⁴³

Basándose en estos datos, se puede especular que la inhibición de la COX-2 podría ser un tratamiento prometedor para controlar el crecimiento de la lesión del endometrio. De hecho, la inhibición de la COX-2 ha demostrado reducir la inflamación, la angiogénesis y la proliferación celular. Puede también regular la baja actividad de la aromatasas en las lesiones del endometrio ectópico. En consecuencia, el establecimiento y el crecimiento del endometrio ectópico son, por lo tanto, potencialmente suprimidos en la presencia de inhibidores COX-2.

Hull et al presentaron la hipótesis de que la inhibición de la COX-2 podría reducir el tamaño y el número de lesiones humanas de endometrio ectópico en un modelo de ratón desnudo de la endometriosis (Hull, 2005). El inhibidor selectivo de la COX-2, nimesulida, se administró a los estrógenos-complementados ratones desnudos implantados con tejido endometrial humano. Diez días después de la implantación, el número y tamaño de las lesiones del endometrio ectópico fueron evaluados y comparados con las lesiones de un grupo de control. No hubo diferencia en el número o tamaño de las lesiones del endometrio ectópico en el control y los ratones desnudos tratados con la nimesulida. Por otra parte, la nimesulida no indujo una diferencia visual de identificación en el desarrollo de los vasos sanguíneos o la infiltración de macrófagos o miofibroblastos en los explantes de ratón desnudo. Los autores concluyeron que el tratamiento con inhibidores COX-2, como la nimesulida, es poco probable que reduzca el tamaño o el número de lesiones de endometriosis en mujeres, si se administra en un entorno estrogénico constante. Las posibles explicaciones para este efecto negativo podría ser que: 1 - la producción de prostaglandinas por la COX-1-de vías mediadas en los macrófagos y fibroblastos pueden haber enmascarado influencia terapéutica de la nimesulida. De hecho, niveles elevados de COX-1 m.MRA se han detectado en macrófagos peritoneales recogidos de mujeres con endometriosis severa en comparación con los controles normales;³⁵ y los macrófagos y miofibroblastos fueron identificados en lesiones de ambos ratones desnudos tratados y no tratados. Así, la producción de prostaglandinas en estas

células puede haber sido mínimamente afectada por la COX-2 debido a la inhibición de la COX-1 constitutiva de alta actividad.⁶³

Se ha demostrado que el trastorno vascular influye en el número y el tamaño de la lesión en el modelo de ratón desnudo de la endometriosis, sin embargo, el tratamiento de la nimesulida no modifica estos parámetros, lo que sugiere que los productos de la COX-2 no alteran la formación de vasos. Es posible que la medida de tamaño de la lesión resultante no detectase cambios sutiles en el desarrollo del vaso después de la exposición de nimesulida. Sin embargo, la determinación inmunohistoquímica de las células endoteliales indicó que no hubo diferencias en la vascularización entre los grupos de tratamiento. Por tanto, es poco probable que la COX-2 influya significativamente en el aporte vascular del endometrio ectópico en el modelo de ratón desnudo.

En un estudio histológico de las muestras obtenidas de 130 mujeres,⁶⁵ la inmuno tinción de COX-2 fue más común en los endometriomas ováricos (78.5%) que en los implantes peritoneales (11%) y los nódulos rectovaginales (13.3%). Puede ser que los inhibidores de la COX-2 tienden a influir en la endometriosis ovárica más que la enfermedad en otros sitios.

Las lesiones intraperitoneales también pueden tener una mayor respuesta a los inhibidores de la COX-2 que las lesiones de ratón desnudo que son ofrecidas por los vasos sanguíneos peritoneales⁶⁴ pero que se sitúan fuera de la cavidad peritoneal.

Hubiera sido útil medir la actividad enzimática de la COX-2 en los tejidos humanos del endometrio ectópico en ambos, los ratones tratados con el inhibidor COX-2 y los controles, con el fin de confirmar que la dosis administrada a los ratones desnudos era adecuada para inhibir la enzima COX-2 en tejidos humanos de endometrio.

En contraposición, en un estudio prospectivo aleatorio, Matsuzaki et al evaluaron el efecto de la inhibición de la COX-2 sobre la endometriosis inducida quirúrgicamente en setenta ratas hembras adultas Sprague-Dawley.³⁴ El objetivo del estudio fue investigar los efectos de los inhibidores COX-2 en el crecimiento de los implantes quirúrgicamente establecidos en el Protocolo 1, el desarrollo de los implantes ectópicos en el Protocolo 2, y los efectos preventivos de la COX-2 antes del pre-tratamiento inhibidor de la implantación de los implantes ectópicos en el protocolo-3.

En el primer grupo de ratas, el celecoxib (5 mg/kg/día, dos veces/día por sonda oral) se inició antes del auto-transplante de tejidos del útero. El tamaño de los implantes ectópicos post-tratamiento fue significativa-

mente reducido en comparación con el tamaño de pre-tratamiento en la misma rata ($P < 0.03$).

El segundo grupo de ratas que recibieron celecoxib en 2 o 4 semanas a partir del día 1 después de la implantación quirúrgica, evaluando los efectos sobre el desarrollo de los implantes ectópicos, mostró la ausencia de los implantes en el 50% de las ratas tratadas, mientras que el restante 50% tenía implantes más pequeños en comparación con los controles.

En el tercer grupo de ratas, que evaluaba el efecto del tratamiento previo con el inhibidor COX-2 en la implantación de sitios ectópicos, no se detectaron diferencias significativas en el tamaño del implante en 2 o 4 semanas de tratamiento previo, o entre grupos de tratamiento y de control.

Los autores concluyeron que el celecoxib impidió el establecimiento de nuevas lesiones de endometriosis y el crecimiento de las ya establecidas, además de una marcada reducción en la expresión de COX-2 en implantes ectópicos en las ratas tratadas en comparación con aquel observado en los controles.³⁴

Este fue el primer estudio *in vitro* que sugiere un efecto directo del inhibidor COX-2 celecoxib, sobre la reducción del crecimiento del endometrio. En los seres humanos, sólo un informe ha sido publicado, y sugirió que el uso de inhibidores específicos de la COX-2 fue eficaz en el tratamiento del dolor pélvico asociado con endometriosis.⁶⁶

Más recientemente, Olivares et al investigaron los efectos de esta droga sobre la proliferación celular y la apoptosis de los cultivos humanos de células endometriales epiteliales (CEEs).³² La reducción de la producción de PGE_2 inducida por 25 mM de celecoxib en CEEs, sin la inducción de la inhibición del crecimiento, apoya la propuesta de que la detención del crecimiento inducido por el aumento de las concentraciones (50-100 mM) de celecoxib no se debe simplemente a la reducción de la secreción de PGE_2 . Se obtuvo resultados similares por⁶⁷ quienes especularon que los mecanismos implicados en la inhibición de la proliferación celular debido al tratamiento con celecoxib son independientes de la actividad y expresión de la COX-2, ya que las concentraciones necesarias para provocar la detención del ciclo celular e inhibir la proliferación son mayores que las necesarias para inhibir la actividad de la COX-2.

En conclusión, la administración crónica de AINEs limita la progresión de la endometriosis. Los datos disponibles sugieren que la selección de los AINEs en el tratamiento de la endometriosis debe extenderse más allá del manejo del dolor para maximizar el efecto in-

h inhibitorio sobre la carga de la enfermedad. Además, los mecanismos mediados de los AINEs para la supresión de la endometriosis probablemente sean multifactoriales. Estos factores incluyen los efectos sobre la angiogénesis, la inflamación, la apoptosis, la permeabilidad vascular, la inhibición de la COX, y PPAR-activación. Las diferencias en cualquiera de estos parámetros, así como diferencias en la farmacocinética podrían contribuir a la eficacia diferencial.

AINEs y Lesiones Recurrentes de la Endometriosis

Las tasas de recurrencia de hasta un 47% después de cinco años de tratamiento médico o quirúrgico se han reportado en función del número de pacientes que experimentan síntomas recurrentes.^{68,69}

Para determinar si los efectos inhibitorios de celecoxib se mantuvieron después de que la droga fue interrumpida, Efsthathiou et al confirmaron la baja incidencia estadísticamente significativa de establecimiento de la lesión ($61.9 \pm 21.8\%$) y menor tamaño de la lesión ($3.8 + 0.7 \text{ mm}^2$), en comparación con los controles ($100 \pm$ no establecimiento; tamaño de la lesión $6.6 + 2.4 \text{ mm}^2$) en ratones examinados inmediatamente después de completar un curso de 4 semanas de celecoxib.⁷⁰

Cobellis et al evaluaron el uso del inhibidor específico de la COX-2 (rofecoxib) en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis. El grupo de rofecoxib tuvo una disminución significativa en los síntomas dolorosos, en comparación con el grupo placebo ($p < 0.0001$).⁶⁶ Además, a los seis meses de seguimiento, el grupo de rofecoxib no presentó recurrencia alguna de la endometriosis, mientras que el 16% del grupo placebo tuvo recaídas confirmadas por un aumento en CA125 y por ecografía transvaginal que mostró un foco ecogénico en la superficie del ovario.

Conclusión

Debido a que el perfil clínico de la endometriosis es típico de una enfermedad inflamatoria, el tratamiento con anti-inflamatorios o medicamentos anti-citoquina se ha propuesto. Existe evidencia clínica que apoya el uso de AINEs para tratar el dolor y la dismenorrea asociada a la endometriosis, pero los efectos beneficiosos de estos agentes sobre la tasa de embarazo o de expresión de la enfermedad no han sido demostrados o bien documentados.

La propagación endometriósica y los implantes en la cavidad peritoneal necesitan de los factores angiogénicos para permitir la supervivencia de las células del endometrio ectópico. La hipótesis de que los inhibidores específicos de la COX-2 podrían bloquear la angiogénesis en

los implantes de endometriosis parece un efecto favorable en la historia natural de la enfermedad, principalmente en el control de la recaída. Los AINEs se dan a menudo para aliviar el dolor asociado con la endometriosis. Estos fármacos reducen la liberación de prostaglandinas en los implantes de endometriosis y probablemente también en el líquido peritoneal. Sin embargo, las limitaciones para utilizar los AINEs incluyen dosis sin receta que tal vez sean insuficientes para aliviar el dolor y el potencial de toxicidad gastrointestinal crónica cuando se administra a dosis altas.

La COX-2 es inducida en la fase proliferativa del endometrio y la COX-2, en lugar de la COX-1, es la isoenzima primaria que participa en la producción de endometrio de las prostaglandinas. La PGE-2 peritoneal en las células estromales del endometrio también puede inducir proteína reguladora esteroideogénica aguda, lo que contribuye al desarrollo de la endometriosis. Los inhibidores de la aromatasas han tratado con éxito la endometriosis posmenopáusicas inusualmente agresiva y el futuro tratamiento de la endometriosis es probable que combine a ambos la COX-2 y los inhibidores de la aromatasas.⁷¹

Referencias

- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*, 1993; 328:1759-69.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997;24:235-58.
- Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 1991;6:544-49.
- Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiology* 1998;9:504-10.
- Fedele L, et al. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990;53:155-58.
- Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:1062-63.
- Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2008.
- Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:379-83.
- Zreik TG, Olive DL. Pathophysiology. The biologic principles of disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:259-68.
- Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217-26.
- Pellicer A, et al. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl* 2000;55:109-19.
- Haney AF, Weinberg JB. Reduction of the intraperitoneal inflammation associated with endometriosis by treatment with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:450-54.
- Hull ML, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:350-58.
- Karck U, et al. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins*, 1996;51:49-60.
- Raiter-Tenenbaum A, et al. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:147-57.

16. Mori H, et al. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol* 1991;26:62-67.
17. Keenan JA, et al. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:381-85.
18. Hill JA. Immunology and endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:262-64.
19. Senturk LM, Arici A. Immunology of endometriosis. *J Reprod Immunol* 1999;43:67-83.
20. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-51.
21. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14.
22. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;8:84-88.
23. Garcia-Velasco JA, et al. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50.
24. Garzetti GG, et al. Decrease in peripheral blood polymorphonuclear leukocyte chemotactic index in endometriosis: role of prostaglandin E2 release. *Obstet Gynecol* 1998;91:25-29.
25. Chishima F, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:50-6.
26. Tamura M, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa. *BJ Biol Chem* 2002;277:26208-16.
27. Van Voorhis BJ, et al. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:57-62.
28. Kim JJ, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the baboon endometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Endocrinology* 1999;140:2672-78.
29. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
30. Tsujii M, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
31. Basu GD, et al. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005;7:R422-35.
32. Olivares C, et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2701-08.
33. Lumsden MA, Brown A, Baird DT. Prostaglandin production from homogenates of separated glandular epithelium and stroma from human endometrium. *Prostaglandins* 1984;28:485-96.
34. Matsuzaki S, et al. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2004;82:1309-15.
35. Wu MH, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:1103-10.
36. Ota H, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16:561-66.
37. Tamura M, et al. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2004;81:1351-56.
38. Healy DL, et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*, 1998;4:736-40.
39. Bulun SE, et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6: 413-8.
40. Oosterlynck DJ, et al. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:778-82.
41. Donnez J, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.
42. Bulun SE, et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J Mol Endocrinol* 2000; 25:35-42.
43. Bulun SE, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002;55:21-33.
44. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003;126:559-67.
45. Jabbour HN, Sales KJ. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:398-404.
46. Schuster VL. Molecular mechanisms of prostaglandin transport. *Annu Rev Physiol* 1998;60:221-42.
47. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79:1193-1226.
48. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:165-75.
49. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2007;13:331-42.
50. Wu G, et al. Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2006;69:512-19.
51. Langenbach R, et al. Cyclooxygenase-deficient mice. A summary of their characteristics and susceptibilities to inflammation and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889:52-61.
52. Lim H, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997;91:197-208.
53. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001751.
54. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
55. Dogan E, et al. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 3:1115-20.
56. Ozawa Y, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertil Steril* 2006;86:1146-51.
57. Haney AF. Endometriosis, macrophages, and adhesions. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:19-44.
58. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins* 1979;18:655-61.
59. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004753.
60. Sinaii N, et al. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 2007;87:1277-86.
61. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006;85: 1307-18.
62. Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2004;31:2-11.
63. Evett GE, et al. Prostaglandin G/H synthase isoenzyme 2 expression in fibroblasts: regulation by dexamethasone, mitogens, and oncogenes. *Arch Biochem Biophys* 1993; 306:169-77.
64. Hull ML, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889-99.
65. Fagotti A, et al. Analysis of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in different sites of endometriosis and correlation with clinico-pathological parameters. *Hum Reprod* 2004; 19:393-97.
66. Cobellis L, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116:100-02.
67. Grosch S, et al. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *Faseb J* 2001;15:2742-44.
68. Revelli A, et al. Recurrent endometriosis: a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:747-54.
69. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:247-53.
70. Efsthathiou JA, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005;83:171-81.
71. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions—old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:144-50.

Capítulo 23 Progestinas en el Tratamiento de Endometriosis

Introducción

Se ha demostrado definitivamente que las hormonas utilizadas en el tratamiento médico de la endometriosis no erradican la enfermedad.¹ En la restauración de la ovulación y de los niveles fisiológicos de los estrógenos, el endometrio, tanto eutópico y ectópico, reanuda su actividad metabólica. Dado que el tratamiento farmacológico es sintomático del dolor y la recaída en el tratamiento de la suspensión es la regla, las drogas que podrían ser administradas por largos períodos de tiempo deben ser identificadas.¹ El tratamiento médico para la endometriosis a menudo debe ser concebido en términos de años y el uso de agentes que deben retirarse después de unos meses debido a una mala tolerabilidad, graves efectos secundarios metabólicos o de alto costo, no de gran beneficio para las mujeres con endometriosis sintomática. Las características de las progestinas, así como los anticonceptivos orales combinados, hacen estos agentes farmacológicos la elección ideal. Los datos sobre este último se han discutido anteriormente. En este capítulo, las principales progestinas utilizadas para la endometriosis y actualmente disponibles en el mercado serán revisadas. Los datos se presentan de acuerdo con la vía de administración (**Tabla 23-1**).

Ruta Oral

Acetato de Noretisterona

Acetato de noretisterona (o acetato de noretindrona, el NETA) es una progestina fuerte derivada de la nortestosterona-19. Su eficacia se estudió inicialmente en 52 mujeres con síntomas y endometriosis confirmada por laparoscopia.² El NETA se inició a principios del ciclo menstrual en una dosis diaria de 5 mg, la cual se incrementó en 2.5 mg hasta 20 mg/día hasta que se logró la

Tabla 23-1: Diferentes progestinas, utilizadas para el tratamiento médico de la endometriosis

Orales
Acetato de noretisterona
Acetato de ciproterona
Dienogest
Intramusculares
Acetato de Medroxiprogesterona
Intrauterinos
Dispositivo intrauterino de levonorgestrel

amenorrea. El tratamiento se continuó durante 6 meses a más de 1 año. La dismenorrea retrocedió en 48/52 (92%) sujetos y el dolor pélvico crónico en 25/28 (89%). Al final del tratamiento 49/52 (94%) mujeres tenían pocos o ningún síntoma. El sangrado intermenstrual fue, sin embargo, experimentado por 30 (58%) pacientes. Esta denuncia fue la causa de la interrupción del tratamiento en 4 de ellos (8%). Otra paciente suspendió el tratamiento para la sensibilidad en los senos severa, y tres pacientes para la ineficacia. Temas de contratación general, el tratamiento fue exitoso en 44/52 (84%).

Moore et al compararon el efecto de un tratamiento oral de 6 meses con ZMG Dienogest/día (n = 119) en comparación con el NETA 10 mg / día (n = 48).³ El alivio del dolor al final del tratamiento fue similar, obteniéndose en 88 / 97 (91%) del grupo de dienogest y 46/48 (96%) de estos últimos.

El NETA ofrece varias ventajas para el tratamiento a largo plazo de la endometriosis. Esta progestina permite un buen control del sangrado uterino, en comparación con otros compuestos, tiene un efecto positivo sobre el metabolismo del calcio, produciendo mayores incrementos en la densidad mineral ósea que el alendronato, y en dosis bajas no tiene efectos negativos sobre el perfil de

lipoproteínas.⁴ El NETA administrado de forma continua para tratar la endometriosis es aprobado por la Food and Drug Administration.

Acetato de Ciproterona

Un rol para el acetato de ciproterona (ACP), un derivado de la hidroxiprogesterona-17 con un anti-andrógeno y propiedades anti-gonadotropínicas, en el tratamiento de la endometriosis se propuso en primer lugar por Fedele et al a la dosis de 27 mg/día.⁵

Posteriormente, Morán et al evaluaron la eficacia de un tratamiento de 6 meses con el ACP en una dosis reducida (10 mg/día durante 20 días seguidos por 10 días sin tratamiento) en siete de las mujeres afectadas por endometriosis sintomática leve a grave.⁶ La dismenorrea fue considerablemente aliviada en todas las participantes, con oligomenorrea notificada por seis y sangrado vaginal por una. Una laparoscopia repetida al final del tratamiento demostró mínimas lesiones residuales en cinco mujeres y la ausencia de la enfermedad en dos.

Una dosis similar (12,5 mg/día), pero administrada de forma continua ha sido probada en un estudio aleatorizado que comparó sus efectos a las de un anticonceptivo oral (0.15 mg y desogestrel ethynilestradiol 0.02 mg) administrado continuamente durante 6 meses.⁷ Noventa mujeres fueron reclutadas con dolor pélvico moderado a severo que tuvo recurrencia después de la cirugía conservadora para la endometriosis sintomática. El resultado principal del estudio fue de pacientes con grado de satisfacción, lo cual se consideró importante para poder considerar su punto de vista en la evaluación de la eficacia del medicamento, así como el impacto de los efectos secundarios. A los 6 meses, la dismenorrea, la dispareunia profunda y el dolor pélvico no menstrual se redujeron considerablemente. Además, la calidad de vida saludable, el perfil psicológico y la satisfacción sexual mejoraron significativamente, sin grandes diferencias entre los grupos. Los efectos secundarios metabólicos y de aspecto subjetivo fueron limitados. De acuerdo con un análisis de intención de tratar, 33/45 (73%) mujeres en el grupo de ACP y 30/45 (67%) en el grupo de anticonceptivos orales se mostraron satisfechas con el trato recibido.

El ACP se puede utilizar cuando es necesario evitar los efectos subjetivos y metabólicos de los estrógenos, o en mujeres que no quieren usar métodos anticonceptivos debido a las objeciones culturales o religiosas. Por otro lado, el uso continuo de una baja dosis de anticonceptivos orales monofásicos es probablemente la opción preferida para prevenir los efectos de la privación de estrógeno en las mujeres que se prevé un largo período de tratamiento.

Dienogest

El Dienogest es un progestágeno derivado de la nortestosterona-19, tiene buena biodisponibilidad oral y es altamente selectivo de los receptores de progesterona. Debido a su buena eficacia y tolerabilidad de Dienogest en pacientes con endometriosis, se ha afirmado que representan una opción válida en las mujeres con la enfermedad. Esta posibilidad ha sido recientemente confirmada en un estudio multicéntrico de no inferioridad en gran ensayo clínico aleatorizado en mujeres con la enfermedad sintomática, el cual comparó una dosis oral diaria de 2 mg de Dienogest (n = 128) a buserelina intranasal 900 mg/día (n = 125) para 24 semanas.⁸ El dienogest redujo las puntuaciones de todos los síntomas y los resultados al final del tratamiento y los cambios promedios en las puntuaciones de todos los síntomas de dolor eran comparables a los obtenidos con buserelina. En comparación con buserelina, Dienogest se asoció con sangrado genital irregular más frecuente, pero también con menos oleadas de calor. Por último, la reducción de la densidad mineral ósea durante el tratamiento con Dienogest fue significativamente menor que durante el tratamiento de buserelina. En general, estos resultados apoyan la idea de que Dienogest representa una opción válida para el tratamiento a largo plazo de mujeres con endometriosis que no tienen el objetivo de concebir.

Progestinas Orales y Endometriosis Rectovaginal

En la práctica actual se supone erróneamente que los tratamientos médicos no son eficaces para la endometriosis rectovaginal. Esta creencia acrítica basada en un modelo diferente de receptor de endometrio eutópico,⁹ lleva a la conclusión evidente de que la cirugía es la única opción terapéutica razonable, y por lo tanto expone a las mujeres a la morbilidad potencialmente grave, especialmente si los procedimientos son realizados por ginecólogos no entrenados específicamente en esta campo difícil y técnicamente exigente. Este enfoque clínico debe ser impugnado puesto que en estos pacientes se pueden obtener buenos resultados con fármacos seguros, tolerables y de bajo costo que pueden utilizarse durante períodos prolongados de tiempo.¹

Un ECA se llevó a cabo recientemente en 90 mujeres con dolor pélvico recurrente moderado o severo después de la cirugía conservadora sin éxito para la endometriosis sintomática rectovaginal, a las cuales se asignaron 12 meses de tratamiento continuo con etinil estradiol oral de 0.01 mg más acetato de ciproterona de 3 mg/día, o acetato de noretindrona 2.5 mg/día.¹⁰ Siete sujetos en el grupo de etinil estradiol oral más acetato de ciproterona y

cinco en el grupo de acetato de noretindrona se retiraron debido a los efectos secundarios ($n = 5$), la ineficacia del tratamiento ($n = 6$), o pérdida de seguimiento ($n = 1$). A los 12 meses, la dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico no menstrual, y las puntuaciones de disquicia se redujeron sustancialmente, sin grandes diferencias entre los grupos. En particular, se comunicó dispareunia profunda de moderada a severa al inicio del estudio por 12 mujeres en el grupo de etinil estradiol y acetato de ciproterona y por 13 en el grupo de acetato de noretindrona. El síntoma no fue aliviado en dos sujetos en cada grupo. Una disquicia de moderada a severa estaba presente antes del tratamiento en, respectivamente, 10 y 15 pacientes y hubo regresión en la terapia en todos los casos. Entre las mujeres que completaron el estudio, 17/38 (45%) que tomaron la combinación de etinil estradiol más acetato de ciproterona lograron amenorrea en comparación con 29/40 (72%) que recibieron acetato de noretindrona. Veintiuna mujeres en el primer grupo y 11 en el último experimentaron episodios de sangrado irregular (manchado en 14 y nueve sujetos, respectivamente; sangrado avanzado en siete y dos). Estas pacientes fueron advertidas de interrumpir el tratamiento durante 1 semana. Los efectos adversos fueron reportados por 16/41 (39%) sujetos asignados a etinil estradiol más acetato de ciproterona, y 21/42 (50%) de los que tomaron acetato de noretindrona. La ganancia media de los pacientes que informaron de un aumento de peso fue de 2.3 ± 1.0 kg (+4%) en siete temas en el primer grupo, y $3.6 \pm 2, 3$ kg (+7%) en 12 temas en el segundo. Ambos regímenes provocaron variaciones menores desfavorables en el perfil de lípido sérico. En la ecografía transrectal, la media \pm volumen SD de placas rectovaginales se redujo de un valor de base de 3.1 ± 1.4 mL en el grupo de etinil estradiol más acetato de ciproterona y de 3.0 ± 1.3 mL en el grupo de acetato de noretindrona, respectivamente, a 2.2 ± 1.0 mL y 1.9 ± 1.1 mL al final del tratamiento. De acuerdo con un análisis de una intención de tratar, 28/45 (62%) pacientes en el grupo de etinil estradiol más acetato de ciproterona y 33 / 45 (73%) en el grupo de acetato de noretindrona se mostraron satisfechos con el trato recibido. En Italia, el costo mensual del tratamiento con acetato de noretindrona 2.5 mg/día es de cerca de € 1,5. Por consiguiente, el acetato de noretindrona de dosis baja debe ser considerado como el tratamiento de elección para las pacientes que no quieren concebir y que fueron diagnosticadas endometriosis recurrente o de lesión persistente, infiltrante profunda, tras el fracaso de la cirugía conservadora. La combinación de etinil estradiol más acetato de ciproterona fue ligeramente menos eficaz pero

bien tolerada y podría ser sugerida para las mujeres con acné o hipertrichosis y aquellas que experimentan efectos secundarios androgénicos con acetato de noretindrona.

En nuestra opinión, si otros estudios confirman la eficacia de los progestágenos en mujeres con endometriosis sintomática rectovaginal, el consentimiento de las pacientes a la cirugía ya no debe ser tratado basado exclusivamente en la supuesta inutilidad de los tratamientos médicos.

Rutas por Vía Intramuscular y Subcutánea: Opción de Medroxiprogesterona de Depósito (ADMD)

La formulación de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) ha sido ampliamente evaluada con fines anticonceptivos y actualmente está siendo ampliamente utilizada en las mujeres de todo el mundo. La modalidad de administración es muy cómoda y consiste en una inyección única de 150 mg intramuscular cada 3 meses. El riesgo de cáncer de mama en usuarias de AMPD no es superior al de los anticonceptivos orales, mientras que hay pruebas que demuestran la desmineralización ósea secundaria a hipoestrogenismo en consumidores crónicos.¹

Los resultados del primer estudio formal sobre el uso de AMPD en pacientes con endometriosis se han publicado en 1996.¹¹ La progestina se comparó con una asociación de un anticonceptivo oral monofásico con danazol baja dosis (50 mg/día). Después de 1 año de tratamiento, 29/40 mujeres (72%) asignadas a los AMPD se mostraron satisfechas frente a 23/40 (57%) de las asignadas a los anticonceptivos orales más danazol. Una reducción significativa en los síntomas de dolor evaluada con una escala analógica visual y multidimensional se ha observado en ambos grupos. Sin embargo, las pacientes en el grupo de los anticonceptivos orales combinados más danazol se quejaron de una mayor frecuencia y severidad de la dismenorrea, que es una consecuencia lógica de la administración cíclica. Ambos tratamientos indujeron una similar, reducción significativa de los niveles séricos de colesterol HDL, mientras que un aumento en los niveles de colesterol LDL se observó solamente en las pacientes asignadas a los anticonceptivos orales más el tratamiento con danazol. La incidencia de efectos adversos fue mayor en las usuarias de AMPD. Además, en estas mujeres, el retraso medio en la aparición de un ciclo menstrual regular después de la suspensión fue de 7 meses a un máximo de 1 año.

La eficacia de AMPD como tratamiento para la endometriosis ha sido confirmada recientemente en dos

ensayos controlados aleatorios realizados con el fin de investigar una nueva formulación subcutánea de 104 mg de AMPD para evaluar su equivalencia (no-inferioridad) a 11.25 mg de acetato de leuprolide elegido como el comparador estándar.^{12,13} Ambos fármacos fueron inyectados durante el ciclo menstrual y después de tres meses, por un período de estudio global de seis meses. En un ensayo, 300 mujeres con endometriosis quirúrgicamente diagnosticadas fueron reclutadas en Europa, Asia, América Latina y Nueva Zelanda,¹² y en el otro ensayo 274 sujetos con características similares fueron reclutadas en Canadá y EE.UU.¹³ La preparación de AMPD subcutánea se demostró estadísticamente equivalente a leuprolide en la reducción de los síntomas de dolor tanto en el final del tratamiento y en 12 meses de seguimiento. Los pacientes en el grupo AMPD mostraron significativamente menos pérdida de densidad mineral ósea que las pacientes de leuprolide. La densidad mineral ósea volvió a niveles de pre-tratamiento 12 meses después del tratamiento en la progestina, pero no en el grupo análogo de GnRH. En comparación con leuprolide, el AMPD se asoció con menos síntomas hipo-estrogénicos, pero sangrado más irregular. En la continuación del primer estudio, la tasa fue de 90% en el grupo de AMPD y el 93% en el grupo de leuprolide, mientras que en el segundo estudio, los porcentajes fueron del 65% y 74% respectivamente. La productividad total y calidad de vida saludable mejoró en ambos grupos.

El AMPD es una alternativa efectiva, segura y muy económica para el tratamiento de la endometriosis sintomática. Sin embargo, debido a algunas de sus características, las candidatas para el tratamiento deben ser seleccionadas cuidadosamente. De hecho, el prolongado retraso en la reanudación de la ovulación es una contraindicación para el uso de AMPD en las mujeres que desean tener hijos en un futuro próximo. Además, el sangrado uterino puede ser prolongado, repetido y molesto de corregir. Más en general, el tratamiento no puede ser interrumpido en caso de efectos secundarios, lo que hace el manejo clínico complicado cuando estos son graves o apenas tolerable. Su indicación de elección es endometriosis sintomática residual después de la cirugía definitiva en las mujeres que no desean tener hijos en un futuro próximo. En tales circunstancias, la concepción de futuro o sangrado uterino irregular no representan un problema, y el uso de AMPD permite una simple y bien tolerada supresión de los focos persistentes después de las operaciones no radicales, sin necesidad de optar por la administración diaria de medicamentos o cirugía adicional.

Ruta Intrauterina

El levonorgestrel es un progestágeno potente con actividad androgénica y antiestrogénica sobre el endometrio.¹⁴ Un dispositivo intrauterino de liberación de 20 μG /día de levonorgestrel (DIU-Lng-), un progestágeno derivado del nortestosterona-19, puede inducir la amenorrea de manera diferente en comparación con los tratamientos estándar y puede aliviar el dolor menstrual. De hecho, la administración local de levonorgestrel tiene un profundo efecto sobre el endometrio, el cual se atrofia e inactiva, aunque la ovulación generalmente no es suprimida. La identificación de alternativas seguras y eficaces para prolongar el tratamiento constituye un elemento esencial en la investigación clínica actual sobre la endometriosis sintomática. En este sentido, la posibilidad de apuntar la acción terapéutica de las drogas en los órganos específicos, reduciendo así el impacto metabólico general, es un tema de gran interés. No es de extrañar, el DIU-Lng ha sido probado en pacientes con varias formas incluyendo las lesiones de endometriosis rectovaginal, en aquellas con lesiones recurrentes de endometriosis y también como una medida de postoperatorio.

Lesiones Ováricas Sintomáticas Peritoneales y Superficiales

Lockhat et al estudiaron 37 mujeres en edad reproductiva que se sometieron a laparoscopia para el dolor pélvico para investigar la eficacia del DIU-LNG para el alivio de los síntomas asociados con la endometriosis mínima a moderada.¹⁵ En 34 sujetos, la endometriosis en estadios I a III fue diagnosticada, pero no tratada y un DIU-Lng se introdujo durante la operación. El DIU-Lng fue retirado poco después de la cirugía de cinco mujeres a causa de los efectos secundarios o empeoramiento del dolor y otro fue retirado debido a una violación del protocolo. A los 6 meses de evaluación, la dismenorrea se alivió significativamente en las 28 mujeres restantes, la proporción de pacientes experimentando dolor menstrual moderado o grave cayó de 96% a 50%. De los 20 casos experimentando dispareunia en el inicio del estudio, 13 sintieron que esto había mejorado después del tratamiento de 6 meses, dos consideraron que había empeorado, dos no registraron cambios y tres no eran más activas sexualmente. El dolor pélvico no cíclico se redujo significativamente. La media \pm SD en número de días de dolor experimentado por mes fue de 15.0 ± 6.9 al inicio y 10.7 ± 8.7 después de un tratamiento de 6 meses. Al final del tratamiento, 14 pacientes estaban muy satisfechas, 5 satisfechas, 7 inciertas y 2 insatisfechas. Incluyendo los retirados como fracasos en la intención de tratar, un poco más de la mitad de las

participantes reclutadas (19/34, 56%) estaban satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento recibido. Seis pacientes solicitaron la remoción del dispositivo, al final del período de estudio.

Los mismos autores publicaron recientemente los datos de 3 años de seguimiento sobre las participantes inscritas en la prueba de 6 meses que pidió la continuación del tratamiento con el IUD-Lng.¹⁶ El dispositivo se mantuvo en 23/34 (68%) de las mujeres a los 12 meses, 21 (62%) a los 24 meses y 19 (56%) a los 36 meses. De un total de 15 suspensiones, cinco (33%) fueron por el sangrado irregular inaceptable, la mayoría de los cuales estaban dentro de los primeros 6 meses. El dolor pélvico (21%) y aumento de peso (9%) fueron respectivamente la segunda y tercera razones más comunes para solicitar la remoción. No hubo expulsiones en el período de 3 años. En general, los resultados de este estudio sugieren que la mejora más dramática de los síntomas ocurrió durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Recientemente Petta et al realizaron un ensayo controlado aleatorio multicéntrico en 82 sujetos para comparar la eficacia de los DIU-Lng (n = 39) y del depósito de leuprolide, 3.75 mg/28 días (n = 43), en el control de la endometriosis relacionada con el dolor durante un período de seis meses.¹⁷ El dolor pélvico disminuyó sustancialmente desde el primer mes de tratamiento en todo el período de estudio, sin diferencias significativas entre los grupos. Las usuarias de DIU-Lng tenían una puntuación más alta de sangrado que las usuarias análogas de GnRH. La calidad de vida mejoró de manera similar en ambos grupos de tratamiento. Sobre estas bases, los autores concluyen que el DIU-Lng podría convertirse en el tratamiento de elección para la endometriosis sintomática, ya que no provoca hipoestrogenismo y requiere sólo una intervención médica para su introducción cada 5 años.

Endometriosis Rectovaginal

Para evaluar la eficacia de los DIU-LNG como tratamiento para la endometriosis rectovaginal, Fedele y otros reclutaron a 11 mujeres sintomáticas que previamente se sometieron a cirugía conservadora sin extirpación de lesiones profundas y evaluaron las variaciones en los síntomas de dolor y el tamaño de las placas.¹⁸ En el seguimiento de 1 año, nueve mujeres eran oligomenorreicas y dos experimentaron amenorrea; la dismenorrea que había sido moderada o grave en todos los casos y dolor pélvico no menstrual estaban ausentes. De notable interés fue la reducción de la dispareunia profunda, la cual había sido moderada o grave en 8 casos antes de la inserción del

DIU, a la ausencia o leve en todas las pacientes durante el tratamiento. La disquecia fue aliviada en 4 de cada 5 mujeres para el sexto mes de tratamiento. La ecografía transrectal mostró una ligera pero significativa reducción de las lesiones rectovaginales después de seis meses de terapia. El uso del DIU-Lng se asoció con dolor de cabeza en cuatro pacientes; sensibilidad en los senos en cuatro; seborrea, cabello graso o acné en tres, y aumento de peso en cuatro. En opinión de los autores, el mecanismo de acción de la Ing-DIU es un efecto mediado por los receptores de levonorgestrel que puede llegar a los focos de endometriosis a través de la circulación sanguínea o de difusión directa del útero. Otro mecanismo de acción podría ser oligomenorrea secundaria y la consiguiente reducción en el sangrado cíclico en el sitio de endometrio ectópico. El alivio de los síntomas orgánicos como dispareunia profunda y tenesmo rectal es probablemente debido no sólo a la reducción del tamaño de las placas fibronodular rectovaginal, sino también a la disminución de enfermedad inflamatoria intra- perilesional.

Endometriosis Recurrente

Vercellini et al estudiaron a 20 pacientes diferentes operadas con anterioridad por endometriosis que experimentaron dolor menstrual recurrente moderado a severo.¹⁹ Las variaciones de la gravedad de la dismenorrea, así como la satisfacción de las pacientes fueron evaluadas después de 1 año de tratamiento con el DIU-Lng. Dos mujeres se retiraron del estudio (1 solicitó la eliminación de DIU debido a la ganancia de peso y distensión abdominal, y en otro caso el DIU medicado fue expulsado 3 meses después de la inserción) y 1 se perdió durante el seguimiento. El patrón menstrual en las restantes 17 mujeres después de 2 meses de tratamiento se caracteriza por la amenorrea en 4 (24%), hipomenorrea o manchas de sangre en 8 (47%), y los flujos normales en 5 (29%). Una reducción de cinco veces en la pérdida de sangre fue documentada. Durante el período de estudio, las puntuaciones de la desviación estándar media \pm de 100 mm puntuación análoga visual y la escala de calificación verbal de 0 a 3 bajaron, respectivamente, de 76 ± 12 a 34 ± 23 puntos y de 2.5 ± 0.5 a 1.2 ± 0.5 puntos. Sólo 5 (29%) mujeres eran consideradas todavía sintomáticas al momento de evaluación final. Los efectos secundarios fueron reportados por 9 pacientes (la hinchazón en 7, el aumento de peso en 5, el dolor de cabeza en 4, la tensión de mama en 3 y el dolor pélvico y la disminución de la libido en 1). Quince mujeres (71%) estaban muy satisfechas o satisfechas con el tratamiento a los 12 meses de seguimiento.

Tratamiento Adyuvante Postoperatorio

Vercellini et al diseñaron un estudio piloto para comprobar si la frecuencia y la severidad de la recurrencia de la dismenorrea se reduce todo el año de seguimiento en mujeres en las que un DIU-Lng se inserta inmediatamente después de la cirugía laparoscópica de la endometriosis en comparación con las mujeres tratadas con cirugía laparoscópica solamente.²⁰ Después de la extirpación completa o la coagulación de todas las lesiones de endometriosis, 20 sujetos fueron asignadas al azar a la inserción de DIU-Lng y 20 a la conducta expectante postoperatoria. Desplazamiento de la DIU-Lng se observó en una mujer de 5 meses después de la inserción. Uno de los sujetos en cada grupo se perdió durante el seguimiento. En la evaluación de 12 meses, la amenorrea fue reportada por 5 (28%) de las 18 mujeres en el grupo de DIU-Lng, hipomenorrea o manchado por 9 (50%), y los flujos en un (22%). Resultados de la escala analógica visual se redujo en 50 mm (35 a 65) y 1 punto (1 a 2) en el grupo de DIU-Lng postoperatoria y 30 (25 a 40) y 1 (0 a 2) en el grupo de la cirugía solamente ($P = 12.0$ y $.021$). De acuerdo al análisis de la intención de tratar, la recurrencia postoperatoria de dismenorrea moderada o grave fue menos frecuente en el grupo anterior (2/20 temas, 10%) que en el segundo (9/20, el 45%; $P = 0.03$; riesgo relativo = 0.22.9; 95% CI, 0.05 a 0.90). Concluyen que el DIU-LNG debe insertarse después de la operación en tres pacientes para evitar la dismenorrea moderada o severa en una de ellas 1 año después de la cirugía. Además, la dispareunia y las puntuaciones de dolor menstrual se redujeron en mayor medida con el uso postoperatorio de DIU-Lng. Los efectos secundarios fueron reportados por 8 de las 20 pacientes asignadas a la inserción de DIU-Lng (la hinchazón en 6, el aumento de peso en 6, dolor de cabeza en 3, la seborrea y el acné en 2, la sensibilidad en los senos en 1, disminución de la libido en 1, y el dolor pélvico en 1), pero se consideraron tolerables y retirar el DIU no era necesario, salvo en el caso del dispositivo desplazado. A los 12 meses, el 75% de las pacientes en el grupo de cirugía más DIU-Lng estaban satisfechas o muy satisfechas tras 1 año de tratamiento en comparación con un 50% en el grupo de solo cirugía.

La inserción del dispositivo medicado después de la cirugía conservadora para la endometriosis puede constituir un innovador, eficaz, seguro y conveniente tratamiento adyuvante para la reducción del riesgo de recurrencia de la dismenorrea.

Ventajas y Desventajas del DIU-Lng para la Endometriosis

El uso de un DIU-Lng en mujeres con endometriosis otorga varias ventajas sobre otros tratamientos convencionales sistémicos (la evitación de la necesidad de que la administración repetida, la anticoncepción efectiva y, posiblemente, menos efectos secundarios) y puede aumentar el cumplimiento de las pacientes durante los tratamientos a largo plazo. Aunque puede ser costoso al principio, los costos acumulados finales podrían ser inferiores a los de otros medicamentos.

Las mujeres deben ser informadas de que durante los primeros 3-4 meses de uso los principales trastornos menstruales son esperados, incluyendo manchado, sangrado prolongado o continuo, e incluso la menorragia. Después del primer año de uso, muy pocas mujeres reportan sangrado intermenstrual y alrededor del 20% y el 30% tendrán amenorrea. Esto es relevante ya que la dismenorrea es el síntoma más frecuente en pacientes con endometriosis.

La administración de levonorgestrel intrauterino con una distribución directa posible a los tejidos pélvicos implicaría una concentración local mayor que sus niveles plasmáticos. Esto podría traducirse en una eficacia superior con escasos efectos adversos, también debido a la ausencia del primer paso hepático tras la administración oral de la droga. Basado en la dosis de fármaco administrado, las consecuencias metabólicas de los DIU-Lng deben ser menos pronunciadas que los de otros métodos anticonceptivos. Sin embargo, un efecto general secundario a la absorción del útero de levonorgestrel no puede excluirse, puesto que la mayoría de efectos secundarios observados son típicos de la progestina.

La tasa de expulsión del dispositivo es de más del 5% y el riesgo de infección pélvica alrededor de 1.5%.²¹ En consecuencia, el perfil de paciente recomendada es de mujeres multíparas, sin antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria. Nuliparidad no es una contraindicación, pero el uso de DIU en úteros más pequeños puede estar asociado con un aumento de calambres uterinos. Esto podría ser particularmente preocupante en pacientes con dismenorrea grave asociada a la endometriosis.

Por último, hay información limitada sobre el riesgo de formación de endometrioma durante largos períodos de tratamiento. De hecho, la evidencia acumulada sugiere que el desarrollo de quistes ováricos endometriósicos se asocia con la ovulación.²² Dado que el DIU-Lng generalmente no inhibe la ovulación, a excepción de los primeros meses después de la inserción, se puede argumentar que,

en teoría, esto puede constituir una desventaja específica del DIU-Lng en comparación con otras formas de tratamiento de progestina. Los datos clínicos son necesarios para esclarecer este punto. Los ensayos comparativos son necesarios también para confirmar el efecto sobre los síntomas de dolor orgánico, tales como dispareunia y disquécia y verificar si los buenos resultados observados se mantienen durante todo el período de 5 años.

Conclusiones

El manejo de la endometriosis con anticonceptivos orales o progestinas es seguro, efectivo y bien tolerado y debe constituir la primera línea de modalidad de tratamiento médico en mujeres sintomáticas que no desean tener hijos. Estas opciones farmacológicas son baratas, convenientes para los períodos prolongados de terapia, con la ventaja adicional de estar disponible en todo el mundo con resultados reproducibles. Después de asistir a cursos de actualización, incluso los médicos generales pueden prescribir y dar seguimiento a los tratamientos, limitando así los gastos médicos de la enfermedad.

Aproximadamente uno de cuatro pacientes sigue necesitando una intervención debido a la falta de respuesta o intolerancia a los efectos secundarios, pero el impacto global de la cirugía se limitaría en gran medida, con la reducción de la morbilidad y, posiblemente, las complicaciones a largo plazo. De hecho, los resultados de la cirugía son estrictamente dependientes del operador y los resultados óptimos sólo pueden garantizarse en el tercer nivel de atención y centros de referencia. En la mayoría de las mujeres que no buscan embarazo, la endometriosis podría ser controlada de manera no invasiva, aunque no curada.

Referencias

- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:275-306.
- Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24-27.
- Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs Today* 1999;35(Suppl C):41-52.
- Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1101-06.
- Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, et al. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1989;73:1000-04.
- Moran C, Alcivia JC, Garcia-Hernandez E, et al. Treatment of endometriosis with cyproterone acetate. Preliminary report. *Arch Med Res* 1996;27:535-38.
- Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2008. [Epub ahead of print]
- Ford J, English J, Miles WA, et al. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
- Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;84:1375-87.
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:396-401.
- Croignani PG, Luciano A, Ray A, et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
- Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85: 314-25.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-65.
- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-84.
- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-98.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-88.
- Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-08.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-09.
- Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: S39-48.
- Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:504.e1-5.

Capítulo 24

Danazol en el Tratamiento Médico de Endometriosis

Introducción al Danazol

El danazol fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la endometriosis en los Estados Unidos. El tratamiento médico de la endometriosis antes de danazol consistió en el “uso fuera de lo indicado en la etiqueta” de un número de drogas androgénicas y progestacionales, los más frecuentemente descritos fueron la testosterona de metilo, acetato de medroxiprogesterona y altas dosis de anticonceptivos orales. Numerosos efectos secundarios de otros tratamientos hormonales de la endometriosis crearon un mercado listo para danazol cuando estuvo disponible. El uso del danazol para el tratamiento médico de la endometriosis ha disminuido desde la introducción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La razón para el uso de fármacos progestacionales y los anticonceptivos orales fue que estos suprimían la ovulación e inducían un estado de pseudo-embarazo. Se creía o se observaba que la endometriosis mejoraba durante el embarazo. El razonamiento para el uso de la testosterona de metilo y los andrógenos similares fue que actuaron como antagonistas de los estrógenos a nivel tisular. El danazol, que es un andrógeno modificado, combinó ambas acciones al suprimir la ovulación y antagonizar los efectos del estrógeno sobre el tejido endometriósico. El tratamiento médico moderno de la endometriosis se basa en la supresión de la producción de estrógenos ováricos necesaria para el desarrollo y el

mantenimiento del endometrio normal y de los implantes endometriales ectópicos, en lugar de la creación del pseudo-embarazo.² Aunque tanto el danazol y los agonistas de la GnRH pueden suprimir el estrógeno, su mecanismo de acción, forma de administración, el tiempo hasta el inicio de la acción y regreso a la ovulación después del tratamiento son diferentes. El danazol sólo tiene un efecto antiestrogénico directo en las lesiones de endometriosis. También se ha sugerido un efecto inmunosupresor del danazol sobre la endometriosis.

Estructura Química y Actividad

El danazol (17 Pregna α -2, 4-dien-20-ynol [2, 3-d]-isoxazol-17-01) es un derivado del 17- α - etinil etisterona. El grupo de 17- α -etinil reduce la actividad androgénica y aumenta la actividad oral. El grupo de isoxazol 2.3 bloquea la actividad progestacional presente en la etisterona. La actividad androgénica relativa es 2.5-3.5% de aquella de la testosterona de metilo. La actividad biológica de danazol ha sido comparada con la de la píldora anticonceptiva (noretisterona) y linestrenol, 19-norandrógenos se usa como anticonceptivo oral (**Tabla 24-1**).³ El danazol está a medio camino en la actividad androgénica y metabólica entre noretindrona y linestrenol. A diferencia de los dos 19-riorprogestinas, danazol no tiene actividad estrogénica o progestacional. El danazol se metaboliza a unos 10 compuestos diferentes, pero los metabolitos principales son 2-hidroxi metil etisterona y 2-ketoetisterona.⁴

Tabla 24-1: Comparación de la actividad biológica del danazol y 19-norprogestina

Droga	Androgénico	Anabólico	Estrogénico	Progestacional
Noretindrona	2.0%	10.0%	0.25%	0.38%
Danazol	—	6.0-10.0%	-0-	-0-
Linestrenol	6.0%	12.5%	2.60%	0.33%

Adaptado de Dickey, 1985³

El danazol altera los patrones pulsátiles de GnRH disminuyendo así el aumento de LH/FSH en la mitad del ciclo.⁵ El danazol también suprime los niveles séricos de estradiol (E_2) al actuar directamente sobre el ovario para inhibir la esteriodogénesis de andrógeno, precursores de los estrógenos.⁶ En concreto, el danazol bloquea los receptores de los sitios en el ovario de 17- α -hidroxilasa, deshidrogenasa 17- β -hidroxi, 17-20 liasa, y las enzimas deshidrogenasa 3- β -hidroxilo necesarias para la conversión de progesterona y pregnenalona de androstenediona y dehidroepiandrosterona. El danazol no altera la conversión de testosterona y dehidroepiandrosterona a los estrógenos (aromatización). Además, el danazol puede actuar directamente sobre los implantes endometriósicos mediante la unión y el bloqueo de sitios de receptores de estrógeno.⁷

A las dosis de danazol necesarias para el tratamiento de la endometriosis (600-800 mg al día), los efectos secundarios androgénicos y hipoestrogénico son comunes (**Tabla 24-2**). Los efectos secundarios androgénicos se deben más a la mayor cantidad de testosterona libre procedente de andrógenos ováricos y suprarrenales, debido a los desplazamientos y la reducción de la SHBG, que de la actividad androgénica del danazol *per se*.³ En comparación, los efectos secundarios hipoestrogénicos son 2 a 3 veces más común en pacientes que utilizan agonistas GnRH debido a su eliminación más profunda de la SHBG y estrógeno, mientras que los efectos secundarios

androgénicos tienen la mitad de frecuente. Además la pérdida de masa ósea durante 6 meses de tratamiento es más pronunciada con el uso de agonistas de GnRH. El danazol disminuye las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta ligeramente las lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin embargo, cambios de lipoproteínas suelen ser invertidos dentro de los 5 meses después de la interrupción del tratamiento. Se conoce que el danazol causa resistencia a la insulina y una obstaculizada curva de tolerancia de glucosa similar a la observada con anti-conceptivos orales progestágenos.⁸ El danazol ha sido asociado con el desarrollo de pseudohermafroditismo femenino in útero y no debe ser recomendado cuando hay una posibilidad de embarazo.⁹

Importancia de Medir los Niveles de Estradiol Durante el Tratamiento con Danazol

Con el fin de optimizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios durante el tratamiento con danazol los niveles de estradiol (E_2), deben ser monitoreados.² Esto también es válido para el tratamiento de la endometriosis con GnRH. El danazol, similar a la progesterona micronizada oral, debe tomarse cada 6 horas para lograr la supresión máxima de E_2 . La vida media del danazol es tan corto como 4.5 horas y los niveles séricos son marcadamente disminuidos o indetectables en plasma después de 8 horas.^{4,5,10} Cuando se da danazol a 400 mg cada 12 horas, la dosis y el intervalo originalmente recomendados por el fabricante, los niveles de E_2 no se modifican.¹¹⁻¹³ Cuando danazol se administra en dosis menores pero más frecuentemente, los niveles de E_2 disminuyen.¹⁴⁻¹⁷ Dmoskwi que llevó a cabo los estudios clínicos iniciales hizo hincapié en que el danazol debe ser administrado cada 6 horas, debido a su corta vida media sérica.¹⁸ Es importante destacar que en los estudios clínicos citados por el fabricante como prueba de la eficacia en el tratamiento de la endometriosis, danazol fue dado como 200 mg cada 6 horas, no como 400 mg cada 12 horas como se indica en el prospecto que prescribe la información para el médico. La falta de estudios ulteriores de post-comercialización para lograr resultados igualmente buenos o supresión de E_2 , en todos los casos, puede ser tal vez atribuible a la administración de danazol en intervalos de 12 horas en lugar de 6 horas.

En un estudio de dos fases clínicas, Dickey et al² evaluaron la relación de los niveles de E_2 con la visualización por laparoscopia o laparotomía de las lesiones de endometriosis, los efectos secundarios durante el tratamiento con danazol y la relación de la dosis y el tiempo de tratamiento para los niveles séricos de E_2 . En promedio, los

Tabla 24-2: Frecuencia de Síntomas

Síntoma	Frecuencia I	Frecuencia II
Aumento de peso, 5 libras	2.8 – 60%	3.5%
Edema	5.0 – 55%	6.4%
Calambres	4.0 – 52%	4.0%
Rubores y sudoración	5.0 – 42%	9.3%
Erupciones	2.0 – 8%	3.0%
Acné	13 – 27%	17.0%
Cambio de voz	3.0 – 8%	2.6%
Incremento de cebocidad en la piel y cuero cabelludo	2.0 – 37%	2.3%
Hirsutismo	5.0 – 21%	5.5%
Síntomas nerviosos	3.0 – 38%	0.6%

*Aumento de 9 libras en promedio

I. Copilación de 6 estudios, compuestos por 1376 pacientes, usando 800 mg/día

II. Fabricantes de datos en los archivos de la FDA de EE.UU.

Adaptado de Dickey 1985³

Tabla 24-3: Relación entre los niveles de Suero E₂ y la mejora en endometriosis tras la terapia con danazol

Valores antes del tratamiento clasificación de la AFS	No. de pacientes	Mejoría Observada	Suero E ₂		Estadísticas Kruskal - Wallis	Valor P	Coeficiente de correlación de rangos Spearman	Valor P
			Promedio pg/ml	Rango pg/ml				
Moderado	3 6	Parcial Completa	56.7 20.1	53-63 4-40	5.40	0.0201	-0.822	< 0.005
Severo	7 8 7	Nula Parcial Completa	72.8 40.2 13.7	56-101 27-49 5-21	18.70	0.001	-0.944	< 0.001
Extenso	5 2 4	Nula Parcial Completa	85.2 29.5 8.8	41-201 25-34 2-14	8.59	0.0136	-0.927	< 0.001
Todos	42				32.81	0.0001	-0.894	< 0.001

Adaptado de Dickey et al 1984²

Tabla 24-4: Relación entre el peso inicial y niveles de suero E₂ durante el tratamiento con danazol

Peso lbs/kg	No. de pacientes	Media E ₂ ^a pg/ml	% de pacientes tratados con E ₂ (pg/ml)				
			<5	5-20	21-50	51-100	>100
Menos que 100/45	6	24.8 ± 8.2	33.3	16.7	33.3	16.7	0
101-150/46-68	86	48.8 ± 4.7	3.5	19.7	36.0	33.7	7.0
Mas de 150/68	12	77.2 ± 11.0	0	0	16.7	66.7	16.7
Total	104	48.0 ± 4.1	4.8	18.3	31.7	37.5	7.7

^aMedia + SEM, adaptado de Dickey et al 1984²

niveles de E₂ fueron suprimidos de manera significativa en la segunda semana de tratamiento de danazol, pero la supresión máxima no se produjo hasta después del final de la tercera semana. La mejora de la endometriosis fue evaluada en 42 mujeres diagnosticadas con enfermedad moderada, severa o extensa por laparoscopia a quienes se les administró danazol 400 mg dos veces al día durante 75-90 días antes de la re-evaluación en el momento de la microcirugía o laparotomía 24 horas después de la última dosis. Las pacientes con endometriosis mínima y leve no tenían cirugía adicional. El suero para determinar E₂ fue elaborado por semana y el día antes de la cirugía. La endometriosis fue clasificada de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad (SAF).¹⁹ Se evaluó la mejora como "completa" si no se mantuvo la endometriosis; "casi completa" si hubo algún tipo de reacción hemosiderina y neovascularización restantes; "parcial" si no se mejora, pero sigue siendo considerable endometriosis restantes; "ninguna" si no había, o casi ninguna, la mejora objetiva. Para el análisis, las mujeres

con completa y casi completa mejoría fueron combinadas porque se pensaba que días adicionales de tratamiento hubieran dado lugar a nuevas mejoras.

Relación de los Niveles de E₂ al Final del Tratamiento con Danazol, Etapa Inicial de la Endometriosis, y Extensión del Mejoramiento

El grado de mejoría se relacionó a ambos, al nivel E₂ después de 75-90 días de tratamiento y a la etapa de la endometriosis observada en el momento de la laparoscopia pre-tratamiento (Tabla 24-3). La mejoría completa o casi completa se produjo cuando los niveles de E₂ fueron de 15 pg/ml o menos extensiva, 21 pg/ml o menos graves y 40 pg/ml o menos en pacientes con endometriosis moderada. La mejoría parcial se produjo cuando los niveles de E₂ fueron de < 40 pg/ml en extensiva, < 50 pg/ml en grave y < 65 pg/ml en la endometriosis moderada. No se observó mejoría cuando los niveles de E₂ fueron de > 40 pg/ml en extensiva o > 50 pg/ml en la endometriosis severa.

Tabla 24-5: Relación de los niveles de E₂ durante el tratamiento con danazol y efectos secundarios

Síntomas	No. de pacientes	Porcentaje con síntomas	Suero E ₂ ^a pg/ml	%E ₂	
				< 20 pg/ml	> 100 pg/ml
Todos los pacientes	104	100	48.0 ± 4.1	23.1	7.7
Amenorrea	47	45.2	57.1 ± 7.4	23.4	14.9
Manchado	30	28.8	44.4 ± 6.8	30.0	3.3
Sangrado	27	26.0	47.6 ± 4.5	11.1	0
Edema	16	15.4	40.8 ± 5.7	12.5	0
Aumento de más de 5 lbs (2.2 kg)	15	14.4	63.7 ± 13.8	20.0	26.7
Calores	12	11.5	49.9 ± 10.5	33.3	8.3
Cabello grasoso	12	11.5	42.7 ± 7.1	25.0	0
Calambres	10	9.6	49.5 ± 5.7	10.0	0
Nervios	6	5.8	39.5 ± 6.3	16.7	0
Nausea	4	3.8	46.8 ± 10.4	0	0
Dolor pélvico	3	2.9	48.0 ± 12.9	0	0

^aMedia + SEM, adaptado de Dickey et al 1984²

Relación de Supresión de E₂ al Peso

El pre-tratamiento de peso tuvo fuerte influencia en los niveles de E₂ en pacientes tratadas con 400 mg de danazol cada 72 horas durante 75-90 días (Tabla 24-4). Los niveles de E₂ <20 pg / ml se produjeron en el 23.1% de las pacientes. No había mujeres con un peso inicial de más de 150 libras (68 kg), cuyos niveles de E₂ fueron suprimidos a < 20 pg / ml, y sólo el 76% en este grupo de peso fueron suprimidos a < 50 pg / ml. Los niveles de E₂ > 100 pg/ml se produjeron en el 7.7% de todas las pacientes y en el 16.7% de las pacientes que pesaban más de 150 libras (68 kg). El peso inicial promedio fue de 131 libras (60 kg). El aumento de peso promedio durante el tratamiento fue de 2.2 libras (1 kg). No se encontró relación entre los niveles de E₂ durante el tratamiento y la edad de la paciente, el nivel de E₂ en la fase lutea media, o posterior a la fase lutea media.

Relación de Niveles de E₂ a Efectos Secundarios

Los efectos secundarios experimentados por las pacientes durante el tratamiento con danazol 400 mg cada 12 horas se relacionaron en forma incompatible con los niveles de E₂ (Tabla 24-5). Esto es especialmente importante porque intuitivamente se supone que las pacientes con sofocos o amenorrea tienen niveles muy bajos de E₂. Los niveles de E₂ fueron suprimidos a < 20 pg / ml en sólo el 33% de las pacientes con sofocos y en sólo el 23% de las pacientes con amenorrea. Los niveles de E₂ fueron > 100

pg / ml, indicando poca o ninguna supresión en el 8% de las pacientes con sofocos y el 15% de las pacientes con amenorrea recibieron 400 mg dos veces al día danazol. Las pacientes con amenorrea y aquellas con el aumento de peso más de 5 libras (2.2 kg) tendían a tener niveles más altos de E₂ promedio. Ninguna de las pacientes con manchas de sangre, edema, exceso de sebo, calambres musculares o nerviosismo tenían niveles de E₂ superior a 100 pg/ml lo que indica que una dosis más baja de danazol, que hubiera reducido estos efectos secundarios podría haber sido efectiva.

Efecto del Aumento de la Frecuencia de Administración de Danazol

La corta vida media en suero de danazol y el hallazgo de que los niveles séricos son marcadamente disminuidos o indetectables después de 8 horas,^{4,5,9} son razones para sospechar que el danazol debe darse con más frecuencia de 2 veces al día para lograr la máxima supresión los niveles de E₂. Esto se confirmó cuando después de 4 semanas de danazol 400 mg cada 12 horas los niveles de E₂ fueron medidos y las pacientes fueron asignadas a tres grupos; el Grupo I siguió tomando danazol 400 mg cada 12 horas; el Grupo II comenzó a tomar danazol 200 mg cada 8 horas y el Grupo III comenzó a tomar danazol 200 mg cada 6 horas (Tabla 24-6). Al final de 4 semanas, los niveles de E₂ se volvieron a medir. No hubo cambios en los niveles de E₂ sérico en las pacientes que continuaron tomando 400 mg cada 12 horas. Tampoco hubo cambios

Tabla 24-6: Relación de los niveles de E₂ durante el tratamiento con danazol y efectos secundarios

Dosis y frecuencia de administración (primera y segunda dosis)	No. de pacientes	Relevancia %		
		Suero E ₂ ^a pg/ml	E ₂ cambio	% E ₂ < 20 pg/ml
I. 400 mg/12 hr 400 mg/12 hr	18	50.3 ± 5.3	NS ^b	6.2
		50.3 ± 4.9	0	6.2
II. 400 mg/12 hr 200 mg/8 hr	18	25.0 ± 3.1	NS ^b	33.3
		24.4 ± 4.1	-2	50
III. 400 mg/12 hr 200 mg/6hr	28	61.1 ± 6.0	0.001	7.1
		36.6 ± 6.0	-40	32.1

^aMedia ± SEM, ^b no significativa, adaptado de Dickey et al 1984²

en los niveles de E₂ cuando las pacientes tomaron 200 mg cada 12 horas, aunque la dosis total diaria fue de 25% más baja que cuando danazol 400 mg se tomó cada 12 horas. Para las pacientes que tomaron danazol 200 mg cada 6 horas, los niveles séricos de E₂ se redujeron 40% en comparación a cuando se tomó danazol 400 mg cada 12 horas.

Efecto de la Administración Simultánea de Dexametasona o Espironolactona para Disminuir los Efectos Secundarios Androgénicos

Los efectos androgénicos secundarios del tratamiento con danazol pueden ocurrir porque los sitios de unión de la SHBG (Globulina transportadora de hormonas sexuales) para los andrógenos (A) están bloqueados o se reduce la SHBG por danazol, lo cual aumenta la proporción de A endógena que es libre y sin ataduras, o debido a la actividad androgénica del danazol en sí mismo. Las formas primarias de andrógenos circulantes cuando la esteroidogénesis ovárica se suprime son dehidroandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroandrosterona (DHEAS) de origen adrenal, aunque alguna DHEA es producida en los ovarios. La producción suprarrenal de DHEA y DHEAS suprarrenales es suprimida por la dexametasona en dosis tan pequeñas como 0.5 mg al día y también por la prednisona 5 mg por día. La piel y el sebo del cuero cabelludo y el hirsutismo debido a la dehidrotestosterona y otros

andrógenos son bloqueados a nivel del receptor de la piel por espironolactona. El efecto de la administración simultánea de danazol y dexametasona o espironolactona fue evaluada (Tabla 24-7). La administración simultánea de dexametasona en pacientes reprimidas inadecuadamente sólo por danazol resultó en una disminución del 61% en los niveles medios de E₂. La administración simultánea de dexametasona resultó en una disminución de los efectos androgénicos en la piel en 35% de las pacientes, pero aumentó los síntomas de retención de líquidos, edema y dolor muscular en el 75% de las pacientes. La administración simultánea de la espironolactona 100 mg cada 12 horas produjo una mejoría marcada en el sebo y el crecimiento del cabello en el 75% de las pacientes y por la remisión completa de los efectos androgénicos en el 67% de las pacientes, pero fue acompañada por un aumento del 49% en los niveles séricos de E₂.

Manejo Clínico de la Endometriosis con Danazol

Indicación

El tratamiento médico de la endometriosis está indicado cuando la manifestación predominante de la endometriosis es la adenomiosis, tanto para las pacientes que

Tabla 24-7: Efecto en los niveles de estradiol por la administración concurrente de dexametasona o espironolactona

Droga	No. de pacientes	Suero E ₂ ^a pg/ml	Relevancia % E ₂ cambio	% E ₂ < 20 pg/ml
I (A) Danazol (B) Danazol plus Dexametasona	20	65.7 ± 9.0	0.001	15.7
		25.8 ± 3.6	-61	42.0
II (A) Danazol (B) Danazol plus Espironolactona	20	28.7 ± 4.2	0.01	50.0
		42.7 ± 6.2	+49	25.0

^a Media ± SEM, adaptado de Dickey et al 1984²

buscan alivio del dolor como las pacientes que desean fertilidad. El tratamiento médico también está indicado cuando el dolor vuelve después del tratamiento quirúrgico. Cuando el tratamiento médico se utiliza con el fin de aliviar el dolor, un curso de seis meses de cualquiera de estos, danazol o GnRH, proporcionará continuo alivio del dolor durante aproximadamente 18 meses después de la interrupción del tratamiento, siempre que los niveles de E_2 estén adecuadamente suprimidos. El tiempo hasta el regreso de los síntomas de dolor es de aproximadamente el mismo después del láser laparoscópico o electrocauterización de los implantes de endometriosis. Si el dolor no se alivia después del primer mes de tratamiento médico, la cirugía se debe considerar en su lugar. En la experiencia del autor y la de sus profesores ginecológicos por más de cuarenta años, el tratamiento quirúrgico de la endometriosis para el alivio del dolor debería incluir la transección de ligamentos uterosacros, re inserción de ligamentos uterosacros a la parte posterior del segmento uterino inferior, plicación de ligamentos uterosacros con sutura no reabsorbible para elevar el útero fuera del fondo de saco y, si el cirujano ha sido entrenado en el procedimiento, la neurectomía presacra. Las ventajas del danazol sobre GnRH para aliviar el dolor son efectos secundarios hipoestrogénicos menos graves; menor pérdida, en su caso, de la densidad ósea, y un inicio más rápido de la supresión de estrógenos. El inicio de la supresión de E_2 y la regresión de las lesiones de endometriosis es inmediato para danazol en comparación con un retraso de 10 a 21 días de la GnRH a causa de un brote inicial de los niveles de E_2 sérico. Las desventajas del danazol para aliviar el dolor son la necesidad de tomar una píldora 3 o 4 veces al día, una tendencia al aumento de peso aunque este promedio fue de sólo 2.2 libras en 3 meses, y generalmente leves efectos androgénicos.

Cuando la obstrucción tubárica corneal se encuentra en la laparoscopia o histerosalpingografía en asociación con endometriosis, un diagnóstico presuntivo de adenomiosis se puede hacer después de descartar la infección por clamidia pasado con el ensayo de IgG en suero y la tuberculosis en países donde la tuberculosis pélvica es endémica. La primera línea de tratamiento para la obstrucción tubárica proximal asociado con la endometriosis y la infertilidad es usar danazol o GnRH en un curso corto de 3 meses seguido por repetición de histerosalpingografía. Si los niveles de E_2 se suprimen a $< 20\text{-}30$ pg/ml, las trompas de Falopio estarán obstruidas debido a que con adenomiosis están casi siempre abiertas. La segunda situación en la que un curso corto de tratamiento médico está indicado es preoperatoriamente antes

de la cirugía. Es imprescindible recordar a los lectores que el tratamiento médico postoperatorio reduce las tasas de embarazo en pacientes que desean el embarazo. La única excepción a la prescripción médica de la represión después de la cirugía es cuando la obstrucción tubárica no era conocida previamente y se descubre durante la cirugía. La ventaja del danazol para el tratamiento a corto plazo de las pacientes de infertilidad sobre depot GnRH es un regreso más rápido a los ciclos ovulatorios después de la interrupción de un tratamiento de 4 a 5 semanas de danazol en comparación con 8 a 14 semanas para depot GnRH. Una situación en la cual danazol en lugar de GnRH es absolutamente necesaria para el tratamiento médico preoperatorio existe cuando un endometrioma está presente. En estos casos el aumento en E_2 cuando el tratamiento GnRH se inicia potencialmente podría provocar la ruptura del endometrioma.

Inicio y Monitoreo de Danazol

El tratamiento de danazol debe iniciarse durante la menstruación. El tratamiento debe iniciarse a más tardar el quinto día del ciclo menstrual para asegurar la supresión ovárica y preferiblemente antes como sucede con la anticoncepción hormonal.²⁰ Las pacientes que podrían quedar embarazadas deben utilizar métodos no hormonales de anticoncepción hasta que la supresión de la ovulación está asegurada. La supresión de la ovulación puede suponerse del nivel E_2 es < 50 pg/ml. La amenorrea no es ninguna garantía de que la ovulación es suprimida puesto que el 15% de las pacientes que fueron amenorreicas después de 75-90 días de danazol tenían niveles de E_2 de 100 pg/ml o más y podría haber quedado embarazada. El autor conocía a un médico, ahora retirado, que trataba a las mujeres jóvenes con endometriosis diagnosticada por laparoscopia, las cuales también estaban con sobrepeso, con la dosis recomendada por los fabricantes de 400 mg dos veces al día y quien tuvo la experiencia de que varias de sus pacientes quedaron embarazadas durante el tratamiento.

Empiezo con una dosis inicial de 200 mg de danazol cada 8 horas para las mujeres con endometriosis leve o moderada que pesan menos de 150 libras (68 kg). Las pacientes con endometriosis severa o extensa y las que tienen menos etapas, que pesan más de 150 libras (68 kg), deben recibir 200 mg cada 6 horas inicialmente. Yo evaluo los niveles séricos de E_2 inicialmente y 3 semanas después de la dosis inicial y después de cualquier cambio de dosis. Mi objetivo terapéutico es para los niveles de E_2 que sean < 20 pg/ml en pacientes con endometriosis severa y extensa y < 40 pg/ml en pacientes con endometriosis

moderada. Yo normalmente no trato a pacientes con endometriosis leve y mínima por un medio que no sea por vía laparoscópica. La excepción es cuando se produce la obstrucción tubárica corneal, en cuyo caso aplico una dosis y un intervalo que se traducirá en niveles de E_2 < 20 pg/ml. Cuando es necesario aumentar el danazol para lograr la supresión adecuada de los niveles de E_2 , el primer paso para arriba es de 400 mg cada 8 horas y luego, si es necesario, a 400 mg cada 6 horas. Antes de aumentar la dosis diaria hasta este punto, en primer lugar trato la supresión suprarrenal con dexametasona 0.5 mg al día a la hora de dormir. Los niveles de andrógenos suprarrenales que son la supuesta fuente de los niveles de E_2 toman un mínimo de 4 días para ser suprimidos, por lo que volver a medir los niveles de E_2 después de una semana permite tiempo suficiente para determinar si la dexametasona debe continuarse. Si las pacientes desarrollan un aumento de sebo o crecimiento del cabello, la dosis de danazol puede reducirse si los niveles de E_2 son más bajos de lo necesario para lograr la remisión de la endometriosis. Alternativamente, se les puede administrar 100 mg dos veces al día de espironolactona. Sin embargo, los niveles de E_2 deben ser reevaluados para asegurar que estén debidamente suprimidos si se utiliza la espironolactona.

La determinación de los niveles séricos de E_2 es esencial cuando se utiliza danazol o agonistas de la GnRH para tratar la endometriosis. Mido los niveles séricos de E_2 el día que se inicia el tratamiento y otra vez 3-4 semanas después para determinar si los niveles son suprimidos. A veces mido los niveles de E_2 antes, si un paciente tiene síntomas de exceso de andrógenos o hipoestrogenismo para poder disminuir la frecuencia de la administración de danazol si los niveles de E_2 están adecuadamente o más que adecuadamente suprimidos. Al disminuir la dosis diaria total de danazol, puede administrarse como 200 mg por 3 en vez de 4 veces al día o 2 en vez de 3 veces al día. Una píldora danazol de 100 mg también está disponible que se puede dar 2 a 4 veces al día. En ningún caso debe darse danazol menos de dos veces al día para que el tratamiento sea eficaz. Los resultados del ensayo E_2 mucho más que otros ensayos de hormonas dan resultados diferentes según la técnica de ensayo. Los valores en las Tablas 24-3 a 24-7 se determinaron por Radioinmunoanálisis (RIA) de tubo recubierto (Costo-A-Cuenta DPC: Productos Diagnósticos, Los Ángeles, CA). En comparación con RIA, los niveles de E_2 determinados por el anticuerpo monoclonal (Tosoh: AIA-600, San Francisco, CA), promedio 52% mayor y los niveles de E_2 determinados por cheniluminescence (ASC: 180

plus; Chiron/ Bayer, Norwood MA), un promedio 18% más alto. Los clínicos deben ser conscientes de los niveles normales de E_2 de la menopausia en su propio o su laboratorio de referencia. Algunos métodos viejos de ensayo aún en uso no son exactos cuando los niveles de E_2 son < 50 pg/ml.

References

1. Kistner RW. Management of endometriosis in the infertile patient. *Fertil Steril* 1975; 26:1151-66.
2. Dickey RP, Taylor SN, Cuore DN. Serum estradiol and danazol: 1, Endometriosis response, side effects, administration interval, concurrent spironolactone and dexamethasone. *Fertil Steril* 1984; 42:709-16.
3. Dickey RP. Managing Danazol Patients. Creative Infomatics, Durant OK USA, 1985.
4. Davidson C, Banks W, Fritz A. The absorption, distribution, and metabolic fate of danazol in rats, monkeys and human volunteers. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 221:294-310.
5. Dmowski WP, Headley S, Radwanska E. Effects of danazol on pulsatile gonadotropin patterns and on serum estradiol levels in normally cycling women. *Fertil Steril* 1983; 39:49-55.
6. Barbieri RL, Canick JA, Makris A, Todd RB, Davies IJ, Ryan KJ. Danazol inhibits steroidogenesis. *Fertil Steril* 1977; 28:809-13.
7. Barbieri R, Lee H, Ryan KJ. Danazol binding to rat androgen, glucocorticoid, progesterone, and estrogen receptors: correlation with biologic activity. *Fertil Steril* 1979; 91:182-6.
8. Wynn V. Metabolic effects of danazol. *J Int Med Res* 1977; 5 (Suppl 3): 25-35.
9. Quagliarello J, Alba-Greco M. Danazol and urogenital sinus formation in pregnancy. *Fertil Steril* 1985; 43:939-42.
10. Lloyd-Jones JO. Danazol plasma concentrations in man. *J Int Med Res* 1977; 5 (Suppl 3):18-24.
11. Andrews MC, Wentz AC. The effects of danazol on gonadotropins and steroid blood levels in normal and anovulatory women. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 817-28.
12. Luciano AA, Hauser KS, Chapler FK, Sherman BM. Danazol: endocrine consequences in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:723-7.
13. Hirschowitz JS, Soler NJ, Wortsman J. Sex steroid levels during treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1979; 54:448-50.
14. Rannevik G. Hormonal, metabolic and clinical effects of danazol in the treatment of endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl 5):14-20.
15. Ronnberg L, Ylostalo P, Jarvinen PA. Effects of danazol in the treatment of severe endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl 5):21-26.
16. Wood GP, Wu CH, Flickinger GL, Mikhail G. Hormonal changes associated with danazol therapy. *Obstet Gynecol* 1975; 45:302-04.
17. Floyd WS. Danazol: endocrine and endometrial effects. *Int J Fertil* 1980; 25:75-80.
18. Dmowski WP. Endocrine properties and clinical application of danazol. *Fertil Steril* 1979; 31:237-51.
19. American Fertility Society: Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32:633-34.
20. Dickey RP, Dickey RP. Managing Contraceptive Pill Patients. Creative Infomatics, Durant OK USA, 2007.

Capítulo **25** *Agonistas y Antagonistas de la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LHRH) en el Tratamiento de Endometriosis*

Resumen

Los agonistas de LHRH inducen un estado reversible hipoestrógeno por la regulación a la baja de los receptores de LHRH e insensibilización de la pituitaria. Puesto que los implantes de endometriosis son estrógenos sensibles, los agonistas LHRH se utilizan con frecuencia para el tratamiento médico de la endometriosis. Existen varios sistemas de entrega y preparaciones depot de los agonistas de la LHRH con una eficacia terapéutica similar. Los agonistas de la LHRH se utilizan antes de la cirugía con el fin de facilitar la operación, como adyuvante después de la cirugía para prevenir la recurrencia o prolongar el intervalo libre de enfermedad y en pacientes programadas para procedimientos de fertilización in vitro con el fin de aumentar las tasas de embarazo. Los efectos adversos se deben a hipoestrógenismo e incluyen sofocos, sequedad vaginal, pérdida de la libido, alteraciones del sueño y una disminución de la densidad ósea, y limitan la duración de la administración a 6 meses. Si se desea un tratamiento a largo plazo, se deben aplicar add-back de estrógeno/progestina, o sólo de progestágeno, con o sin los bifosfonatos, pero los estudios existentes sólo cubren un período de 12 meses de tratamiento.

Los antagonistas de LHRH bloquean los receptores hipofisarios de LHRH competitivos. En consecuencia, una hipofisectomía farmacológica parcial que reduce los niveles de estrógenos a un nivel deseado es posible si los antagonistas de la LHRH son adecuadamente tratados. Como los implantes endometriósicos requieren cantidades relativamente altas de estrógeno, mientras que los niveles plasmáticos bajos son suficientes para evitar la pérdida de densidad ósea, un tratamiento a largo plazo con terapia add-back es posible. Hasta ahora, dos ensayos demostraron que 8 semanas de tratamiento pueden suprimir los síntomas relacionados con la endometriosis

sin efectos secundarios hipoestrógenos con mejoría sintomática sostenida durante un máximo de dieciséis semanas después del tratamiento.

Introducción

Más de 30 años atrás, nuestro laboratorio primero logró el aislamiento, la elucidación de la estructura y síntesis de la hormona liberadora de la hormona luteinizante hipotalámica (LHRH).¹⁻⁵ Estudios posteriores demostraron que la estructura de la LHRH hipotalámica se conserva en todas las especies de mamíferos, incluyendo seres humanos.

La LHRH es el principal vínculo entre el cerebro y la hipófisis en el reglamento de la función gonadal y desempeña un papel clave en la reproducción de vertebrados. Hemos demostrado ya que ambos, la LHRH natural y el decapeptido sintético, poseían actividad importante de liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) así como de la hormona luteinizante (LH).⁴ Por lo tanto, uno de nosotros (A.V.S.) presentó un concepto de que una hormona hipotalámica, LHRH, que también se conoce como la hormona liberadora de hormona gonadotropina (GnRH), controla la secreción de ambas gonadotropinas de la glándula pituitaria. Esta hipótesis está ahora bien establecida y sostenida por abundante evidencia experimental y clínica.⁵⁻¹¹ Debido a que GnRH se puede confundir fácilmente con GnRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento), preferimos utilizar el nombre original de LHRH.⁸ Las acciones endocrinas de LHRH y sus análogos son mediadas por receptores de alta afinidad de la membrana de LHRH en la gonadotrofa de la pituitaria.¹¹

Recientemente, otra isoforma del decapeptido, LHRH-II, ha sido descubierta, la cual se expresa en el cerebro humano, los órganos periféricos y algunos tumores como

el carcinoma de mama.^{12,13} Receptores de LHRH tipo II se han detectado en algunos mamíferos, pero la presencia de receptores funcionales de LHRH-II en el ser humano permanece en controversia.¹³⁻¹⁵

Análogos-LHRH: Agonistas y Antagonistas

En los últimos 30 años, más de 3000 análogos de LHRH se han sintetizado.^{8,10} Los análogos agonísticos, como la triptorelina, leuprolida, goserelina y buserelina, los cuales son 50-100 veces más potentes que LHRH y disponibles como preparaciones depot se han convertido en herramientas terapéuticas bien establecidas para la tratamiento de enfermedades dependientes de esteroides sexuales como la endometriosis.^{8,9,16} Potentes análogos antagonísticos de LHRH, como cetrorelix, ganirelix, degarelix, también han sido sintetizados.^{17,18}

La administración aguda de un análogo agonístico de LHRH produce un marcado aumento de FSH, LH y, posteriormente, de estradiol, o sea, el llamado efecto estimulador de brote ("flare-up"). Sin embargo, una estimulación continua de la pituitaria con agonistas LHRH induce una supresión del eje hipófiso-gonadal. Este efecto se debe a la baja regulación de los receptores e la insensibilización a LHRH y conduce a una disminución de los niveles circulantes de LH y los esteroides sexuales.^{9,16,19} La regulación para bajar los receptores de LHRH producida por la administración sostenida de los agonistas de LHRH es la base principal para el tratamiento endocrino de las enfermedades sensibles a esteroides sexuales, tales como la endometriosis.^{9,16,19} Los antagonistas de LHRH no exhiben actividad intrínseca, pero compiten con la LHRH nativa para los mismos sitios de unión. Al producir un bloqueo competitivo de los receptores de LHRH, los antagonistas de LHRH causan una supresión inmediata de la liberación de las gonadotropinas y los esteroides sexuales.^{9,16} Como los antagonistas de LHRH compiten por sus receptores con la LHRH nativa, se produce una supresión de gonadotropinas y, posteriormente, de los esteroides sexuales dependiente de la dosis. Por lo tanto, los esteroides sexuales se pueden reducir hasta un nivel deseado con una dosis adecuada de un antagonista de la LHRH.

Agonistas LHRH en el Tratamiento de Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres durante la premenopausia.²⁰ En los grupos seleccionados de pacientes, tales como pacientes estériles, la incidencia es de 30-60%.²¹ Los síntomas que surgen, debido al tejido

del endometrio aberrante ubicado en la pelvis, el ovario o en la cavidad rectouterina, incluyen dolor pélvico, dismenorrea y la infertilidad.²⁰ Aunque la endometriosis puede ser diagnosticada con bastante precisión basada en la historia del paciente y un examen pélvico, si una dismenorrea severa y una nodularidad están presentes en el fondo de saco,²² la cirugía sigue siendo la medida diagnóstica más exacta, la cual normalmente se combina con un tratamiento primario mediante ablación del tejido endometriótico. Sin embargo, después de una cirugía exitosa, las tasas de recurrencia son tan altas como 50% en 12 meses después de la operación.^{20,23} Otros informes indican que 7-30% de las pacientes experimentan recurrencia de los síntomas de dolor en los 3 años de la cirugía laparoscópica, una estimación que aumenta a 40-50% a los 5 años después de la cirugía.²⁴ Estos hallazgos subrayan la importancia de la terapia médica adicional a fin de reducir las tasas de recurrencia y de evitar una cirugía adicional.

Dosificación y Tiempo de Administración

La dosis de agonistas LHRH utilizada para el tratamiento de la endometriosis varía con el compuesto específico y el modo de entrega. Para la comodidad de la paciente, se deben utilizar preparados depot (**Tabla 25-1**). Al estar dosificados adecuadamente, no se observó diferencia alguna con respecto a la eficacia entre los diferentes compuestos.²⁵

Como los agonistas de la LHRH inicialmente inducen un aumento de los niveles de gonadotropinas y estradiol, los síntomas relacionados con la endometriosis pueden empeorar en las fases iniciales de la terapia. Sin embargo,

Tabla 25-1: LHRH agonista y antagonista

Análogos	Droga	Dosis
Agonista	Goserelina	3.6 mg/mes; 10.8 mg/3 meses
Agonista	Triptorelina	3.75 mg/mes
Agonista	Leuprolide	3.57 mg/mes
Agonista	Buserelina	6.6 mg/2 mes; 9.45 mg/3 meses
Antagonista	Cetrorelíx	0.25 mg/día; 3 mg
Antagonista	Cetrorelíx - pamoate	52 mg
Antagonista	Ganirelilix	0.25 mg/día

Agonistas de la LHRH, están disponibles en preparaciones de liberación lenta, las cuales tienen que ser aplicadas en intervalos de 1 a 3 meses, para la supresión pituitaria. Mientras tanto los Antagonistas de la LHRH, son suministrados en inyecciones diarias. El Cetrorelíx está disponible en preparaciones de 3 mg, la cual induce a la supresión pituitaria por algunos días.

hay tres maneras de evitar este efecto indeseado. Una forma es comenzar con el agonista LHRH en la fase lútea media en lugar de la fase folicular del ciclo.^{26,27} Por lo tanto, debido a los altos niveles de progesterona en ese momento del ciclo, el efecto de una estimulación elevada de brote (flare-up) de gonadotropinas y, posteriormente, de estradiol se previene. Una desventaja de este enfoque es el hecho de que la administración del agonista LHRH puede coincidir con un embarazo inadvertido. Un segundo enfoque puede consistir en el pre-tratamiento con anticonceptivos orales o progesterona durante varias semanas antes de la administración del agonista de la LHRH.²⁷ Una tercera manera de evitar el efecto de estimulación es el co-tratamiento con un antagonista de la LHRH durante la primera semana después de la administración del agonista de la LHRH.

Tratamiento de Síntomas Relacionados con Endometriosis

Los análogos de la LHRH son actualmente una de las terapias médicas más utilizadas para la endometriosis.²⁴ Como los implantes endometriales son sensibles al estrógeno, la administración crónica de agonistas-LHRH que inducen la menopausia médica puede ser utilizada con éxito para la gestión de la endometriosis. Los análogos LHRH utilizados para el tratamiento de la endometriosis incluyen nafarelina, buserelina, histrelina, goserelina, triptorelina y leuprolide que son más o menos de igual eficacia.^{25,28} Los hallazgos recientes sugieren otros efectos directos de los análogos de la LHRH en las lesiones de endometriosis que se analizan a continuación. La mayoría de las pacientes logran un alivio sintomático dentro de un mes de comenzar la terapia. El tratamiento de las mujeres con endometriosis conduce al alivio de dolor abdominal y la reducción en los implantes endometriales. Un estudio que probaba leuprolide depot frente a placebo demostró la eficacia del agonista LHRH después de 3 meses de aplicación.²⁹ La dismenorrea, el dolor pélvico y la sensibilidad pélvica fueron aliviados de manera significativa por el tratamiento agonista de la LHRH en comparación con el placebo. Alrededor del 33% de las pacientes con dismenorrea y el 75% con la dispareunia habían mantenido alivio a los 12 meses y 37% del grupo de pacientes con dolor no cíclico experimentaron alivio a 1 año después del tratamiento. En numerosos ensayos comparativos, los agonistas LHRH, algunos de los cuales fueron controlados con placebo, han demostrado eficacia terapéutica similar en comparación con otras terapias médicas establecidas, como el danazol, progestinas y anticonceptivos orales (**Tabla 25-2**).²⁹⁻³⁹ Un grupo especial

de revisión llevó a cabo un meta-análisis de los estudios comparativos existentes.⁴⁰ Se encontraron veinte y seis estudios realizados adecuadamente e incluidos en la revisión, de los cuales 15 compararon análogos de LHRH con danazol, 5 compararon análogos de LHRH con y sin terapia add-back, 3 diferentes dosis de los análogos de LHRH, uno un análogo de LHRH con gestrinona y uno con un anticonceptivo oral. Ninguna diferencia entre las diferentes modalidades de tratamiento fue detectada en relación con el alivio del dolor y disminución de los depósitos de endometriosis. Los perfiles de efectos secundarios, sin embargo, variaron entre los diferentes regímenes de tratamiento. Los eventos adversos más comunes que ocurren durante la terapia con agonistas de LHRH son síntomas hipoestrogénicos tales como sofocos, trastornos del sueño, sequedad vaginal y la disminución de libido.⁴⁰ Otros efectos no específicos secundarios como dolor en las articulaciones, dolor de cabeza y cambios de humor también pueden ocurrir. Sin embargo, la disminución de la densidad ósea, la cual se produce como un efecto secundario de hipoestrogenismo después de 3-6 meses, es una fuente importante de preocupación y limita la duración de la terapia con análogos de LHRH. Si bien las tasas de recurrencia después de una terapia con agonistas de LHRH son similares a la cirugía y la endometriosis puede ser diagnosticada clínicamente con un valor predictivo positivo de más del 90% si el historial de la paciente y un examen pélvico son sugestivos, los agonistas LHRH son comúnmente utilizados antes de la cirugía, con el fin de reducir el tamaño y la actividad de las lesiones de endometriosis, después de la cirugía para retrasar la recurrencia y antes de la FIV/ET para mejorar la tasa de embarazo.²¹ Debido a una alta tasa de recurrencia después de la cirugía, un tratamiento médico a largo plazo para la endometriosis sería deseable.

Terapia Adyuvante Quirúrgica

Se ha presentado la hipótesis de que el tratamiento con agonistas de la LHRH antes de la cirugía va a mejorar el resultado de esta debido a una disminución de la inflamación crónica y también de las lesiones de endometriosis. Por lo tanto, la cirugía sería más fácil de realizar y sería posible un abordaje quirúrgico más completo y menos destructivo. Otros, sin embargo, están preocupados de que las lesiones podrían ser menos evidentes debido a la contracción, por lo que podría perderse, lo que lleva a la cirugía incompleta con enfermedad residual. Hasta ahora, sólo un estudio aleatorizado ha evaluado el papel del tratamiento preoperatorio con agonistas LHRH.⁴¹ En este estudio, las pacientes con endometriosis avanzada

Tabla 25-2: realización de estudios prospectivos controlados sobre la eficacia comparativa de la terapia con agonistas de la LHRH en el tratamiento de la endometriosis

Autor	Número de Pacientes	Componentes	Diseño	Duración	Resultados
Henzl et al 1988 ³⁰	213	Nafarelin vs danazol vs	Aleatorio, placebo controlado, doble ciego	6 meses	Mejora en todos los grupos tratados
Fedele et al 1989 ³²	62	Buserelin vs danazol vs	Aleatorio, placebo controlado	6 meses	Marcado aumento del dolor en ambos grupos
Kennedy et al 1990 ³²	85	Nafarelin vs danazol	Aleatorio, doble ciego	6 meses	Incremento del dolor en ambos grupos
Shaw 1990 ³³	73	Nafarelin vs danazol	Aleatorio, placebo controlado	6 meses	Incremento del dolor en ambos grupos
Rolland and van der Heijden 1990 ³⁴	170	Nafarelin vs danazol	Aleatorio, doble ciego, doble simulación	6 meses	No diferencia en los niveles de dolor en ambos grupos
Dlugi et al 1990 ²⁹	63	Leuprolide depot vs placebo	Aleatorio, placebo-controlado, doble ciego	6 meses	Mejoría en el grupo tratado
Nafarelin Grupo de prueba Europeo de Endometriosis 1992 ³⁵	263	Nafarelin vs danazol	Aleatorio, doble ciego, doble simulación	6 meses	No hubo diferencia significativa entre ambos grupos
Wheeler et al 1992 ³⁶	253	Leuprolide depot vs danazol	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	6 meses	No hubo diferencia, ni mejora en ambos grupos
Fedele et al 1993 ³⁷	35	Buserelin vs expectant management	Aleatorio	6 meses	
Rock et al 1993 ³⁸	315	Zoladex vs danazol	Aleatorio, abierto	6 meses	Eficacia similar
Bergquist 1998 ³⁹	49	Triptorelin vs placebo	Placebo controlado, doble ciego	6 meses	Agonista efectivo a los 2 o 3 meses de tratamiento

fueron sometidas a 3 meses de tratamiento con agonistas LHRH antes de la cirugía o cirugía sola. La cirugía se observó más fácil, aunque no fue estadísticamente significativa, pero los resultados quirúrgicos en términos de alivio sintomático no se valoraron.

La terapia postoperatoria con agonistas de la LHRH es recomendada por sus defensores con el objetivo de disminuir la enfermedad residual como se piensa con frecuencia que la cirugía es incompleta. Por lo tanto, el seguimiento del tratamiento médico debería resultar en un beneficio terapéutico. Tres ensayos controlados aleatorios que investigaron el uso de agonistas LHRH después de la cirugía y 3 meses de duración del tratamiento demostraron ser ineficaces con respecto a mejorar el alivio del dolor. Sin embargo, 6 meses de tratamiento post-operatorio dieron lugar a puntuaciones de dolor significativamente mejoradas y una recurrencia de síntomas significativamente retrasada.^{23,43}

Terapia "Add-Back"

El concepto de la terapia add-back con el tratamiento agonista de LHRH se presentó con el fin de crear un tratamiento médico a largo plazo para la endometriosis sintomática. Este concepto fue puesto en acción por la "teoría del umbral estrogénico" de Barbieri, quien sugirió que existía un umbral de estrógeno específico por debajo del cual el tejido endometriósico no era estimulado, pero los sofocos y la pérdida de hueso en particular eran controlados. Varios agentes esteroideos y no esteroideos han sido investigados para este propósito, incluyendo el estrógeno solo, progestágenos solos, estrógenos más progestágenos y progestinas más bisfosfonatos. En cada uno de estos regímenes, se demostró que reducen o suprimen sustancialmente los efectos negativos de una terapia con agonistas de LHRH (Tabla 25-3).⁴⁴⁻⁵² Sin embargo, algunos de estos regímenes resultaron en una disminución del

Tabla 25-3: Regiamento "Add-back" con LHRH agonista para el tratamiento de la endometriosis: Estudios comparativos

Autor	Número de paciente	Diseño	Agonista	Terapia de Soporte	Duración	Resultados
Surrey y Judd 1992 ⁴⁴	20	Prospectivo, aleatorio, oculto	Leuprolide	Noretindrona 5 mg/10 mg	24 semanas	Menos cambios en DMO, menos síntomas menopausicos en el grupo de la noretindrona, eficacia ante el dolor similar
Surrey et al 1995 ⁴⁵	37	Prospectivo, aleatorio, etiqueta abierta	Leuprolide	Noretindrona 2.5 mg or 10 mg Etidronato 400 mg 14 días/mes Vs no tratamiento	48 semanas	Eficacia ante el dolor, similar, DMO preservada en pacientes tratados
Mukherjee et al 1996 ⁴⁶	26	Prospectivo, aleatorio, ciego	Leuprolide	Etidronato 400 mg/14 días cada dos meses	6 meses	DMO preservado solo en el grupo tratado
Moghissi et al 1998 ⁴⁷	306	Prospectivo, placebo controlado, etiqueta abierta para agonistas, ciego para HRT	Goserelin	CEE 0.3 o 0.625 mg MPA 5 mg	24 semanas	Eficacia ante el dolor similar, decremento en la pérdida de huesos, decremento en los síntomas de la menopausia en los grupos HRT
Hornstein et al 1998 ⁴⁸	201	Prospectivo, aleatorio, doble ciego	Leuprolide	Noretindrona 5 mg +Placebo o CEE 0.625 o 1.25 mg	1 año	Recurrencia de dolor en CEE 1.25 mg, DMO preservada en todas las terapias de soporte
Franke et al 2000 ⁴⁹	41	Prospectivo, aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Goserelin	Placebo o estradiol 2 mg/acetato de noretiesterona 1 mg	24 semanas	Eficacia similar, DMO y síntomas menopausicos atenuados en grupos de terapia de soporte
Pierce et al 2000 ⁵⁰	45	Prospectivo, aleatorio, seguimiento a largo plazo	Goserelin	Placebo o estradiol 2 mg./ acetato de noretiesterona 1 mg	2 años tratamiento activo, 6 años de seguimiento	Eficacia similar, menos DMO en ambos grupos sin recuperación total en 5 años
Surrey and Hornstein 2002 ⁵¹	123	Prospectivo, aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Leuprolide	Placebo o noretindrona 5 mg + CEE 0.625 o 1.25 mg	12 meses de terapia, 2 años de seguimiento	Eficacia similar, DMO se mantuvo en las terapias de soporte
Fernandez et al 2004 ⁵²	78	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Leuprolide	Promgestona 0.5 mg + placebo / o estradiol 2 mg + promegestona 0.5 mg	1 año	Eficacia similar, DMO se mantuvo en las terapias de soporte

beneficio terapéutico. El estrógeno solo, en particular, a dosis más altas (estrógenos equinos conjugados 1.25 mg al día) indujo la recurrencia de los síntomas relacionados con la endometriosis y por lo tanto no debe ser administrado como terapia add-back.⁴⁸ Los regímenes de otros add-back han demostrado ser igualmente eficaces para reducir los síntomas del dolor con mono-tratamiento agonista de LHRH. Todos los regímenes han mostrado perfiles de seguridad adecuados en materia de protección de la pérdida ósea por hasta 12 meses. Los suplementos de calcio deben ser una parte esencial de un programa de mantenimiento del hueso. Como los regímenes de add-back investigados en estudios clínicos sólo duraron

hasta por 12 meses, la medición anual de densidad ósea debe realizarse si el tratamiento con LHRH add-back se administra como tratamiento médico durante un largo período.

Endometriomas

Mientras que los agonistas de LHRH controlan eficazmente los síntomas relacionados con la endometriosis, estos fallaron en mostrar una cantidad significativa de resolución de endometriomas. Aunque se observó una disminución por > 50% del volumen de los pequeños endometriomas en cerca del 50% de los casos, Batioglu y compañeros de trabajo encontraron resolución de sólo el

18% de los endometriomas mayores de 3 cm después de la terapia con agonistas LHRH.⁵³ Por otra parte, hasta ahora no hay tampoco evidencia para el tratamiento agonista de LHRH preoperatorio de endometriomas.⁵⁴

Infertilidad

Los últimos datos disponibles muestran definitivamente que una mera supresión hormonal de la función ovárica para mejorar la fertilidad en cualquier etapa de la endometriosis no es eficaz y no debe ser ofrecida para esta indicación si no se combina con un tratamiento de FIV.⁵⁵

En un meta-análisis de 22 ensayos aleatorizados, se ha demostrado que las pacientes con endometriosis tienen menos probabilidades de quedar embarazadas en los ciclos de FIV que las pacientes con esterilidad por factor tubárico,⁵⁶ un fenómeno muy probablemente debido a un efecto no totalmente esclarecido en la calidad del oocito. Así, la mayoría de los estudios indican que una calidad pobre del oocito, debido a las alteraciones en el ambiente folicular, puede desempeñar un rol importante en la reducción de la fertilización y las tasas de implantación y, a su vez, en disminuir las tasas de embarazo en mujeres con endometriosis que sufren de infertilidad.⁵⁷⁻⁶¹ Estos hallazgos fueron confirmados por los resultados de los ciclos de las donantes de oocitos, lo que demuestra que las tasas de embarazo fueron comparables a los controles para los beneficiarios que tienen endometriosis. Sin embargo, las tasas de implantación y las tasas de embarazo se reducen cuando los oocitos de donantes se derivaron de las mujeres con endometriosis.⁶²⁻⁶⁴

En consecuencia, se investigó si el uso de agonistas de LHRH a largo plazo antes de la TRA puede mejorar las tasas de implantación y embarazo en mujeres con endometriosis sometidas a FIV. Hasta la fecha, varios estudios se han llevado a cabo sobre el efecto de un tratamiento prolongado con agonistas LHRH en el tratamiento de las mujeres infértiles con endometriosis.^{65,66-71} Salam et al⁷² combinó los resultados de los tres estudios aleatorizados prospectivos existentes en un meta-análisis. De acuerdo con los resultados combinados de estos estudios, las tasas de embarazo clínico en mujeres que recibieron agonistas LHRH en comparación con aquellos que no lo hicieron fueron 53 de 88 y 25 de los 77, respectivamente. El cociente de probabilidad combinado mostró que hubo un beneficio estadísticamente significativo para las mujeres que recibieron tratamiento con agonistas de LHRH en comparación con el grupo control (4.28, IC 95% 2.00-9.15). Así, el meta-análisis confirmó que, en las mujeres con endometriosis, el tratamiento con un agonista de LHRH durante tres a seis meses antes de TRA, aumenta las probabilidades de

embarazo clínico por lo menos cuatro veces. El número de ovocitos recuperados fue significativamente mayor después del tratamiento a largo plazo con agonistas LHRH, mientras que la dosis de gonadotropina necesaria para la estimulación no varió.⁷¹ Así, la evidencia es fuerte que, antes de un procedimiento de FIV, las pacientes con endometriosis deben ser tratadas con un agonista de LHRH durante 3 a 6 meses.

Efectos Directos sobre Tejidos Endometriósicos

Cada vez hay más evidencia de que los agonistas de LHRH puede tener efectos directos sobre la esteroidogénesis ovárica y en el crecimiento de los implantes endometriósicos en función de sus efectos endocrinos. Recientes estudios *in vitro* mostraron que un agonista de LHRH indujo apoptosis y la disminución de citocinas promitogénicas como la interleucina beta 1 y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en muestras de tejido endometrial ectópico de mujeres con endometriosis no tratada.^{73,74} Otros datos sugieren que el VEGF puede estar involucrado en el mantenimiento de la endometriosis y que mecanismos inmunológicos mediados a través de IL-1 pueden actuar como factores de crecimiento y también pueden evitar la apoptosis del endometrio ectópico.^{74,75} Además, los receptores de LHRH han sido detectados en las células endometriales ectópicas.⁷⁶ En consecuencia, el crecimiento celular podría ser inhibido por la administración *in vitro* de un agonista de la LHRH,⁷⁶ lo que sugiere que la LHRH puede ser un factor de crecimiento en el tejido endometriósico, un fenómeno que ya ha sido descrito para otros tumores.⁷⁷ Iwabe et al demostraron que los agonistas de LHRH pueden reducir las concentraciones séricas de interleucina-6 en pacientes con endometriomas ováricos.⁷⁸ Por otra parte, se ha demostrado que el receptor de estrógeno alfa, pero no beta, es regulado o reducido en endometriomas secundarios al tratamiento con agonistas LHRH.⁷⁹ Así pues, los efectos directos de los agonistas LHRH parecen tener efectos inhibidores del crecimiento en el tejido endometriósico además de la inducción de un estado hipoestrogénico por desacoplar el eje gonadal endocrino.

Antagonistas de LH-RH en el Tratamiento de Endometriosis

Un tratamiento médico a largo plazo para la endometriosis sería deseable debido a una alta tasa de recurrencia después de la cirugía. Como se mencionó anteriormente, se ha presentado la hipótesis de que las lesiones de endometriosis necesitan niveles relativamente altos de estrógeno para su crecimiento (> 40 pg/m1).^{9,66}

Los antagonistas LHRH actúan a través de un bloqueo de los receptores dependientes de la dosis. Un ajuste fino de la supresión de estradiol, por tanto, debería ser posible con antagonistas de LHRH y se ha especulado que en este enfoque la terapia hormonal sustitutiva podría ser evitada. La mayoría de las formas de administración de antagonistas de LHRH disponibles proporcionan la dosis a corto plazo (diaria o cada tercer día) como tratamiento de la infertilidad. Hasta la fecha, sólo dos estudios sobre el uso de los antagonistas de LHRH en el tratamiento de la endometriosis se han publicado. K pker et al administraron 3 mg de cetorelix semanalmente durante 8 semanas a 15 pacientes con dolor relacionado con la endometriosis. Los niveles séricos de estradiol oscilaron alrededor de 50 pg/ml durante el tratamiento y no se presentaron síntomas de la privación de estrógeno.⁸⁰ Todos los pacientes estaban libres de síntomas durante el periodo de tratamiento.⁸⁰ Una laparoscopia posterior indicó una regresión significativa de los implantes endometriósicos en el 60% de los casos. Sobre la base de estos datos, un estudio de búsqueda de dosis con cetorelix fue llevado a cabo en 60 pacientes con endometriosis probada por laparoscopia con síntomas moderados a severos.⁸¹ Estas mujeres fueron tratadas durante 8 semanas con dosis, ya sea semanal o quincenal, de 5 y 10 mg de cetorelix. Todas las pacientes tenían una disminución rápida de los síntomas relacionados con la endometriosis en la cuarta semana de tratamiento y el efecto dur  16 semanas, como se muestra en la base del dolor y las puntuaciones de dismenorrea. En el ensayo las mujeres no sufrían de síntomas hipoestrogénicos y la medicación fue bien tolerada. Debido a la ausencia de un efecto de recaída (flare-up) inicial, un tratamiento intermitente a largo plazo con antagonistas de LHRH parece ser una nueva opción para el tratamiento de la endometriosis. El antagonista podría así darse en dosis que no conducen a la supresión de estrógeno a niveles de castración y otro ciclo de tratamiento podría iniciarse si los síntomas reaparecen. El desarrollo de los antagonistas de LHRH como preparaciones depot o antagonistas LHRH no peptídicos activos por vía oral podría ser de utilidad para dicho tratamiento.

Un estudio reciente mostró que los efectos directos sobre el tejido endometriósico proapoptótico también pueden contribuir al efecto terapéutico de los antagonistas de LHRH, ya que tanto el agonista leuprolide de LHRH como el antagonista antide indujo apoptosis en cultivos de células epiteliales del endometrio de pacientes con endometriosis. Este efecto fue acompañado por un aumento en la expresión de las proteínas pro-apoptóticas Bax y

FasL y una disminución en la proteína anti-apoptótica Bcl-2.⁸²

Antagonistas de la Hormona de Crecimiento que libera Hormona (GHRH) en el Tratamiento de Endometriosis

Una publicación reciente mostró que la hormona de crecimiento y su receptor de empalme variante SV-1 pueden desempeñar un papel en la endometriosis o el desarrollo de la endometriosis. En consecuencia, es posible que los análogos antagonistas de GHRH pudieran encontrar una aplicación en el tratamiento de la endometriosis sola o en combinación con análogos LHRH.⁸³

Conclusión

El tratamiento con agonistas LHRH proporciona alivio probado de dolor en 80 a 90% de las mujeres con endometriosis documentada. Sin embargo, tras el final de la terapia los síntomas recurren. La administración de agonistas de LHRH durante 6 meses como medida adyuvante tras la cirugía ha demostrado prolongar el intervalo libre de dolor. La adición de terapia inmediata add-back no reduce la eficacia de los agonistas de LHRH, mientras que previene la pérdida de sustancia ósea y alivia los síntomas del hipoestrogenismo. Así, en combinación con la terapia add-back, los agonistas de LHRH deben considerarse como un tratamiento de primera línea para el alivio del dolor relacionado con la endometriosis. Si se ha previsto la FIV en pacientes con endometriosis, deberían recibir 3-6 meses de tratamiento con agonistas LHRH antes de iniciar la estimulación, puesto que las tasas de embarazo se incrementan significativamente con esta modalidad de tratamiento.

Los antagonistas de LHRH merecen una mayor consideración debido a su comienzo de acción inmediata que evita el efecto de recaída (flare-up) en la terapia de la endometriosis. Aún más importante es la posibilidad de ajustar los niveles de estrógeno con dosis adecuadas de antagonista, el tratamiento a largo plazo sin terapia add-back puede ser posible con los antagonistas de LHRH.

References

1. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43:1334-39.
2. Matsuo H, Arimura A, Nair RM, Schally AV. Synthesis of the porcine LH- and FSH-releasing hormone by the solid-phase method. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 45:822-27.

3. Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, Debeljuk L. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43:393-99.
4. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y, Redding TW, Nair RM, Debeljuk L, White WF. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971; 173:1036-38.
5. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* 1971; 22:703-21.
6. Schally AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science* 1978; 202:18-28.
7. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Hum Reprod* 1994; 9:769.
8. Schally AV. LH-RH analogues: I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:401-09.
9. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, Riethmüller H, Engel J. The LHRH antagonist cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update* 2000; 6:322-31.
10. Kastin AJ, Schally AV, Gual C, Midgley AR, Jr., Bowers CY, Gomez-Perez F. Administration of LH-releasing hormone to selected subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108:177-82.
11. Clayton RN, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. *Endocr Rev* 1981; 2:186-209.
12. White RB, Eisen JA, Kasten TL, Fernald RD. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:305-09.
13. Millar R. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:35-43.
14. Enamoto M ED, Kawashima S, Park MK. Human type II receptor mediates effects of GnRH on cell proliferation. *Zoological Science* 2004; 21:763-70.
15. Maudsley S, Davidson L, Pawson AJ, Chan R, de Maturana RL, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists promote proapoptotic signaling in peripheral reproductive tumor cells by activating a G α hi-coupling state of the type I GnRH receptor. *Cancer Res* 2004; 64:7533-44.
16. Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, Varga JL, Halmos G. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:248-91.
17. Bradbeer JN, Lindsay PC, Reeve J. Fluctuation of mineral apposition rate at individual bone-remodeling sites in human iliac cancellous bone: independent correlations with osteoid width and osteoblastic alkaline phosphatase activity. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1679-86.
18. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1670-74.
19. Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancers. *Hum Reprod* 1994; 9:1364-79.
20. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12:179-89.
21. Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:284-88.
22. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Positive predictive value of clinical diagnosis of endometriosis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:740-44.
23. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:860-64.
24. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:229-39.
25. Filicori M. Gonadotrophin-releasing hormone agonists. A guide to use and selection. *Drugs* 1994; 48:41-58.
26. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988; 50:400-02.
27. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3:83-89.
28. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61:1735-50.
29. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990; 54:419-27.
30. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Bergqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 318:485-89.
31. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, Candiani GB. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:871-76.
32. Kennedy SH, Williams IA, Brodribb J, Barlow DH, Shaw RW. A comparison of nafarelin acetate and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:998-1003.
33. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:574-76.
34. Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:586-88.
35. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). *Fertil Steril* 1992; 57:514-22.

36. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. I. Efficacy results. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1367-71.
37. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59:516-21.
38. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol* 1993; 82:198-205.
39. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:702-08.
40. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000346.
41. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre- or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:145-48.
42. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, Stella M. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1205-07.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:672-77.
44. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:558-63.
45. Surrey ES, Voigt B, Fournet N, Judd HL. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low-dose norethindrone "add-back" therapy. *Fertil Steril* 1995; 63:747-55.
46. Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R. A randomized, placebo-controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:105-109.
47. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1056-62.
48. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998; 91:16-24.
49. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000; 74:534-39.
50. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000; 74:964-68.
51. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99:709-19.
52. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod* 2004; 19:1465-71.
53. Batioglu S, Celikkanat H, Ugur M, Mollamahmutoglu L, Yesilyurt H, Kundakci M. The use of GnRH agonists in the treatment of endometriomas with or without drainage. *J Pak Med Assoc* 1996; 46:30-32.
54. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996; 65:1235-37.
55. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.
56. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
57. Akande AV, Asselin J, Keay SD, Cahill DJ, Muttukrishna S, Groome NP, Wardle PG. Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:61-69.
58. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998; 70:425-31.
59. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hull MG. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:426-29.
60. Carlberg M, Nejaty J, Froyso B, Guan Y, Soder O, Bergqvist A. Elevated expression of tumour necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15:1250-55.
61. Morita Y, Kojima T, Takeda S, Kinoshita K, Sakamoto S, Baba K, Itoyama S. Effects of buserelin presurgical treatment on vascularity in the sub-serosal interstitial tissue of the uterus and operative blood loss at hysterectomy in women with uterine leiomyoma and adenomyosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991; 43:197-204.
62. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9:725-29.

63. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:152-56.
64. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, Garrido N, Garcia-Velasco JA, Remohi J, Simon C. Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:122-30.
65. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:812-17.
66. Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata H, Narita O, Suganuma N, Tomoda Y. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for *in vitro* fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9:113-17.
67. Dicker D, Goldman GA, Ashkenazi J, Feldberg D, Voliovitz I, Goldman JA. The value of pre-treatment with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5:418-20.
68. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57:597-600.
69. Parmar H, Nicoll J, Stockdale A, Cassoni A, Phillips RH, Lightman SL, Schally AV. Advanced ovarian carcinoma: response to the agonist D-Trp-6-LHRH. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1341-42.
70. Ruiz-Velasco V, Allende S. Goserelin followed by assisted reproduction: results in infertile women with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43:18-23.
71. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:699-704.
72. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before *in vitro* fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635.
73. Meresman GF, Bilotas M, Buquet RA, Baranao RI, Sueldo C, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis. *Fertil Steril* 80 Suppl 2003; 2:702-07.
74. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Baranao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18:1767-71.
75. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:1686-90.
76. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Vigano P, Vignali M. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159:37-43.
77. Engel JB, Schally AV. Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:157-67.
78. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80:300-304.
79. Matsuzaki S, Uehara S, Murakami T, Fujiwara J, Funato T, Okamura K. Quantitative analysis of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acid levels in normal endometrium and ovarian endometriotic cysts using a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Fertil Steril* 2000; 74:753-59.
80. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:12-16.
81. Donnez JP, O. Barukov A. Dose-finding study of the LHRH antagonist cetrorelix, given over a period of 8 weeks, in the treatment of endometriosis. *Evidence Based Obstet Gynecol* 2004; 6.
82. Bilotas M, Baranao RI, Buquet R, Sueldo C, Tesone M, Meresman G. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod* 2007; 22: 644-53.
83. Fu L, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Morimoto C, Hirota Y, Schally AV, Taketani Y. Expression and possible implication of growth hormone-releasing hormone receptor splice variant 1 in endometriosis. *Fertil Steril* 2009.

Capítulo 26 *Hiperestimulación Ovárica Controlada en Pacientes con Endometriosis*

Introducción

Una discusión detallada de la relación entre la endometriosis y la infertilidad está fuera del alcance de este capítulo y se ha debatido ampliamente en otra parte de este texto. Sin embargo, una variedad de mecanismos, tales como alteraciones en el ambiente peritoneal, anatomía distorsionada de la pelvis, alteración de la función inmune, receptividad suprimida del endometrio, foliculogénesis aberrante y estrés oxidativo elevado han sido impugnados como factores causales.¹⁻³ Se cree que todos estos factores pueden combinarse para inhibir la recogida del óvulo, la ovulación, la calidad del ovocito, la fertilización y/o implantación.

Este capítulo discutirá los resultados obtenidos en relación con la hiperestimulación ovárica controlada (COH), ya sea en relación con el coito programado/inseminación intrauterina (IIU), o la fecundación *in vitro* en pacientes infértiles que padecen este trastorno (**Tabla 26-1**).

Ningún plan terapéutico debe ser formulado hasta que una evaluación completa de otras causas de infertilidad, incluyendo la reserva ovárica/oclusión tubárica y anomalías en la función del esperma, haya sido completada. Antes de abordar las opciones terapéuticas, también es importante evaluar la probabilidad de que una paciente va a concebir sin tratamiento. Esta es claramente

una función del grado de distorsión mecánica asociada con la enfermedad. Como sería esperado, la probabilidad de embarazo en mujeres con una distorsión anatómica y la enfermedad grave es limitada.⁴ Los resultados son más alentadores en pacientes con enfermedad menos grave. Bérubés⁵ y colaboradores evaluaron 168 pacientes con endometriosis en un estudio prospectivo multicéntrico de cohorte con manejo expectante.⁵ La probabilidad acumulativa en 36-semanas para embarazo después de la laparoscopia diagnóstica fue del 18.2% en mujeres infértiles con endometriosis en comparación con 23.7% en mujeres infértiles sin endometriosis (RR 0.77, IC 95%: 0.52-1.15). En la evaluación de 226 mujeres sometidas a IIU de donantes, Hamrmond et al observaron que las pacientes con endometriosis experimentaron significativamente menores tasas de fecundidad mensual (TFM) en comparación con mujeres sin factores de infertilidad (0.04 vs. 0.2, $p < 0.05$).⁶ Byrd y compañeros de trabajo no informaron de diferencias en general en las tasas de embarazo en mujeres sometidas a IIU en ciclos sin estimulación con las de aquellas con factor de infertilidad cervical o masculina.⁷ Después de seguir 192 parejas infértiles durante un máximo de 3 años después de la laparoscopia, Akande et al señalaron, en cambio, que las mujeres con endometriosis mínima/leve experimentaron una probabilidad significativamente menor de embarazo que las mujeres con infertilidad inexplicada (35% vs 55%, $p < 0.05$).⁸ En otro ensayo de mujeres con un grado similar de endometriosis diagnosticada por laparoscopia, la tasa acumulativa de embarazo de 24 meses en 43 pacientes con manejo expectante fue de 20.9% con una probabilidad de 16.2% de embarazo en curso.⁹ Por tanto, se podría argumentar el manejo expectante en un subgrupo de pacientes más jóvenes sin distorsión anatómica y una evaluación por lo demás normal.

Tabla 26-1: Hiperestimulación ovaria controlada e infertilidad relacionada a la endometriosis: opciones terapéuticas

1. Manejo expectante
2. Citrato de Clomifeno ± IUI
3. Inhibidores de la aromatasa ± gonadotropinas ± IUI
4. Gonadotropinas ± IUI
5. Intervención quirúrgica antes de COH
6. ART
7. Supresión médica seguida de ART

HOC: Clomifeno e Inhibidores de Aromatasa

El uso del citrato de clomifeno, ya sea con o sin IIU, se ha empleado con éxito como terapia para las pacientes con infertilidad inexplicada.¹⁰⁻¹⁴ Hay un número limitado de estudios que abordan el uso de clomifeno específicamente en pacientes de endometriosis cuya enfermedad no ha sido intervenida quirúrgicamente. Simpson et al informaron sobre los resultados del uso de clomifeno con la sincronización de relaciones sexuales en un grupo de pacientes de endometriosis y describió una probabilidad significativamente mayor para el embarazo en comparación con los controles no tratados (OR 2.9, IC 95%: 1.2-7).¹⁵ Dickey y compañeros de trabajo señalaron que la presencia de endometriosis con o sin adherencias tubáricas redujo significativamente la probabilidad de embarazo en comparación con los controles ($P=0,013$ y $P < 0.0005$, respectivamente) en un estudio prospectivo de 1,974 ciclos de citrato de clomifeno-IIU (CCIIU) realizado en 849 pacientes.¹¹ En un informe posterior, con un tamaño de muestra ampliada de 3,381 ciclos CCIIU, estos investigadores reportaron una tasa de embarazos acumulados de 34% después de 4 ciclos en comparación con 46% para pacientes con disfunción ovulatoria.¹³

Los inhibidores de aromatasa han sido propuestos como una alternativa al citrato de clomifeno. Estos agentes actúan para estimular el desarrollo folicular sin ejercer ningún efecto deletéreo aparente sobre el endometrio como se ha informado con el clomifeno. Bedaiwy y colaboradores informaron sobre los resultados de 31 ciclos en pacientes con endometriosis en una serie retrospectiva de 872 ciclos en mujeres sometidas a IIU con FSH sola o en conjunto con el inhibidor de la aromatasa letrozol.¹⁶ Costos significativamente más bajos con tasas de embarazo similar se observaron con el uso del inhibidor de la aromatasa. Es importante señalar que estos agentes aún no han recibido la aprobación para esta indicación de la Food and Drug Administration de EE.UU.

HOC: Gonadotropinas

Varios preparados de gonadotropinas también se han utilizado con éxito en relación con la IIU para lograr el embarazo en pacientes con infertilidad inexplicada.¹⁷ Dos ensayos aleatorios han abordado específicamente el uso de gonadotropinas en el tratamiento de la infertilidad en mujeres con endometriosis mínima o leve. Fedele y colegas asignaron aleatoriamente a 49 mujeres a cualquiera de los 3 ciclos de superovulación con gonadotropina menopáusica humana (hMG) después de administrar

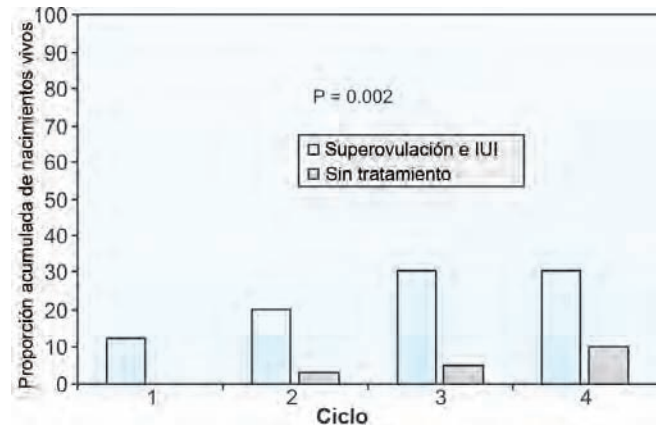


FIGURA 26-1: Proporción acumulada de pacientes de endometriosis con un nacimiento vivo después de someterse sea a la gonadotropina HOC y la IIU o a un manejo expectante (de Tummon et al, ref. 19. Reproducido con autorización de Elsevier Publishers, Inc.)

un agonista de GnRH para lograr bajar la regulación de gonadotropina pituitaria adecuada o a 6 ciclos de manejo expectante.¹⁹ La TFM fue significativamente mayor en aquellos tratados con gonadotropinas (0.15% vs. 0.045%, $P < 0.05$).

Anteriormente, Tummon et al evaluaron una población similar de 103 parejas que se sometieron a 311 ciclos y fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con 4 ciclos de superovulación que emplean FSH urinaria y la IIU versus la gestión expectante.¹⁹ La tasa global de nacidos vivos fue significativamente mayor después de la superovulación (11% frente al 7%, o.r: 5.6, IC 95%: 1.8-17.4) (Figura 26-1). Otros han informado que la presencia de endometriosis no afecta la probabilidad de la concepción como resultado de la gonadotropina / IIU en comparación con las pacientes con infertilidad inexplicada, trastornos ovulatorios, o factor cervical.²⁰ De modo interesante, Cahill et al informaron que las células de la granulosa de las mujeres con endometriosis pueden ser menos sensibles a la hormona luteinizante exógena que aquellas con daño tubario.²¹

Varios estudios retrospectivos han evaluado aún más este enfoque. Chaffkin et al realizaron un análisis comparativo de TFM (tasa de fecundidad mensual) en pacientes con diversas formas de infertilidad tratadas con hMG con o sin IIU.²² Las TFM en pacientes de endometriosis fueron 12.85% y del 6.6%, respectivamente, lo que sugiere un efecto beneficioso de la IIU en conjunción con HOC. Isaksson et al informaron una tasa de embarazo del 18,4% con la terapia de gonadotropinas en pacientes de endometriosis, la cual no fue significativamente menor que en pacientes con infertilidad inexplicada (27.7%).²³

Otro equipo de investigación reportó una TFM de 17% en los pacientes de endometriosis que se sometieron a ciclos de hMG e IIU estimulada en comparación con los 19% para la infertilidad idiopática.²⁴

En contraste, otros no han mostrado diferencia alguna en el embarazo o las tasas mensuales de fecundidad en pacientes con endometriosis mínima sometidas a IIU después de administrarles HOC sea con citrato de clomifeno o gonadotropinas durante 3 ciclos (0.13) en comparación con aquellas mujeres ovulatorias que se sometieron a la IIU en ciclos no medicados (0.14).²⁵ Los resultados de este estudio sugieren que la IIU en sí misma podría ser de beneficio con independencia de la administración de medicamentos.

En un meta-análisis del papel de las gonadotropinas con o sin la IIU, Hughes informó que el coeficiente común de probabilidades de embarazo con la IIU fue 2.37 (IC 95%: 1.43-3.9) entre todas las pacientes con infertilidad basado en 5,214 ciclos en 22 ensayos.²⁶ Sin embargo, este enfoque no fue beneficioso en pacientes con endometriosis (OR: 0.45, IC 95%: 0.27-0.76).

Cuando los resultados de HOC-IIU fueron comparados con la fertilización *in vitro* (FIV) en pacientes con endometriosis, Dmowski et al evaluaron 648 ciclos de HOC-IIU, 139 ciclos de FIV y 68 ciclos de FIV después de HOC-IIU que falló.²⁷ La estimación de la tabla de vida del primer ciclo de fecundidad con FIV fue significativamente mayor que la fecundidad acumulada después de seis ciclos de IIU-HOC. Los autores observaron que el fracaso de anteriores HOC-IIU no impactó los resultados de la FIV en estas pacientes. Así, aunque la terapia de gonadotropinas puede ser un enfoque razonable de segunda línea en esta población de pacientes, es menos exitosa que la FIV, es mucho más costosa que el citrato de clomifeno y no plantea un riesgo significativo de alto orden de embarazo múltiple.

HOC: Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

Un análisis detallado del impacto de la TRA y, más concretamente, en la fertilización *in vitro* (FIV) en el manejo de la endometriosis se abordará en otra parte de este texto. En esta sección, específicamente se discutirá el tema de la estimulación ovárica en la preparación para TRA en esta población de pacientes.

Uno de los problemas con los estudios que evalúan la respuesta de las pacientes con endometriosis en preparación para la FIV es la falta de control de la reserva

ovárica que reflejaría el potencial para una respuesta antes de la determinación de los regímenes de dosificación. En la práctica actual, una evaluación de la reserva ovárica, la cual normalmente incluye la medición de FSH sérica en la fase folicular inicial y los niveles de estradiol, el recuento del folículo antral y hormona antimulleriana (AMH) o los niveles de inhibina B, sería llevada a cabo junto con una evaluación de las respuestas previas al inicio del tratamiento. Esta información juega un papel crítico en la determinación de ambos el pronóstico y el correspondiente protocolo HOC.

En un meta-análisis sobre 22 estudios publicados, Barnhart y colegas observaron que el número medio de ovocitos obtenidos fue significativamente menor en pacientes con endometriosis que en los controles de factor tubárico (OR ajustado: 0.92; IC 95%: 0.85-0.99).²⁸ Aunque esto sugiere una disminución en la capacidad de respuesta ovárica en pacientes de endometriosis, el estudio no controla la reserva ovárica o los regímenes de dosificación, sin embargo. Por el contrario, Geber et al informaron sobre 140 pacientes con endometriosis sometidas a 182 ciclos de FIV utilizando agonistas de la GnRH como parte del régimen de estimulación y compararon los resultados en tres grupos de control con factor masculino, factor tubárico y la infertilidad inexplicada. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a la dosis de gonadotropina o días de la administración, los niveles máximos de estradiol o el número de ovocitos recuperados. Estos hallazgos han sido confirmados por otros.^{30,31}

El efecto de la etapa de la endometriosis en la respuesta ovárica a la estimulación de gonadotropinas antes de la FIV también ha sido evaluado. En el meta-análisis antes mencionado, el número medio de ovocitos obtenidos y los niveles máximos alcanzados de estradiol sérico durante la estimulación fueron significativamente menores en aquellos con estadios III-IV en comparación con los estadios I-II de la enfermedad.²⁸ Este hallazgo fue confirmado en un ensayo más reciente.³² Sin embargo, otros han demostrado ninguna diferencia en la respuesta de HOC para las pacientes con enfermedad más grave en comparación con cualquiera de los controles con otras formas de infertilidad o las formas menos graves de endometriosis.^{29,30} Azem y colaboradores, en un estudio anterior, informaron que si bien los niveles máximos de estradiol sérico y el número de ovocitos obtenidos fueron similares, dosis de gonadotropinas significativamente más altas fueron requeridas en las pacientes de la misma edad con enfermedad más severa que aquellas que tenían endometriosis menos avanzada.³⁴

El efecto de quistes ováricos endometriósicos (endometrioma) sobre la HOC antes de la FIV también se ha abordado. Al-Azemi et al describieron una disminución de la respuesta ovárica que requiere el uso de dosis de gonadotropinas mayor en pacientes con estas lesiones.³⁴ Sin embargo, la tasa de embarazo acumulada y las tasas de nacidos vivos no se vieron afectadas. Yanushpolsky et al informaron una incidencia más alta de pérdida de embarazo y un efecto negativo en el número de ovocitos recuperados con técnicas transvaginales guiadas por ecografía en pacientes con endometriosis.³⁵ Otros no han demostrado ningún efecto de endometriomas persistentes sobre cualquier parámetro de resultado, sea de hiperestimulación ovárica controlada o FIV.³⁰ Un interesante estudio comparó la respuesta de HOC en ovarios con endometriosis con los ovarios contralaterales no afectados y observó un número significativamente menor de folículos dominantes >15 mm en los ovarios afectados.³⁶ Este efecto fue más pronunciado en las mujeres con endometriomas más grandes o múltiples. Por desgracia, ninguno de estos investigadores ha correlacionado el tamaño del endometrioma con el resultado. Del mismo modo, es difícil diferenciar el efecto de un endometrioma aislado *per se* en el ciclo de resultados porque los pacientes con estas lesiones pueden tener mayor o menor grado de la enfermedad peritoneal concomitantes que pueden representar una variable de confusión.

¿Mejora la Terapia Adyuvante los Resultados de COH?

La cuestión de si la intervención médica o quirúrgica de la endometriosis va a mejorar los resultados de la HOC para aquellas pacientes que estén planeando IIU o el coito programado es un tanto controversial.

El impacto de la ablación o extirpación quirúrgica antes de la endometriosis se ha tratado en varios estudios de diferentes diseños y será discutido en otra parte de este texto. Deaton et al publicaron un estudio prospectivo aleatorizado, cruzado, de clomifeno y IIU versus ningún tratamiento, el cual, por desgracia, combinó parejas con infertilidad inexplicada (48%) y aquellas mujeres con endometriosis (52%), de los cuales 24/27 tenían enfermedad mínima o leve.³⁷ Basado en el análisis de tabla de vida, la TFM en el grupo tratado fue significativamente mayor que la del grupo no tratado (0.095 vs 0.033; $p < 0.05$). Otra serie retrospectiva confirmó estos resultados y ha demostrado que los resultados HOC con gonadotropinas o clomifeno y la IIU en mujeres que se habían sometido a tratamiento quirúrgico de la endometriosis en estadio I o

II fueron similares a aquellos con infertilidad inexplicada.³⁸ Las tasas de embarazo clínico por ciclo fue un 21% (endometriosis estadio I), el 18.9% (endometriosis estadio II) y el 20.5% (infertilidad inexplicada).

En un esfuerzo para hacer frente a este tema, Karabacak et al dieron seguimiento a las pacientes durante 11 meses que habían pasado por la cauterización laparoscópica de la endometriosis, adhesiolisis y resección de endometriomas cuando fuera apropiado.³⁹ El autor comparó los resultados en pacientes de manejo expectante con aquellas tratadas con inducción de ovulación y señaló que sólo tuvo un efecto beneficioso si se realizaba con gonadotropinas (en comparación con citrato de clomifeno) y sólo si la duración de la infertilidad era inferior a 5 años. Sin embargo, al no incluir un grupo de pacientes con endometriosis sometidas a la HOC-IIU que no se habían sometido a tratamiento quirúrgico de la enfermedad, cualquier beneficio potencial de la corrección quirúrgica no puede ser realmente afirmado a partir de estos estudios.

El efecto de la resección quirúrgica de endometriomas antes de la fecundación *in vitro* también ha sido evaluada. Canis et al informaron el resultado de una serie de 41 pacientes que se sometieron a resección laparoscópica preciclo de grandes (> 3 cm) endometriomas (unilateral en 30 pacientes y bilateral en 11 pacientes) en comparación con 139 controles con endometriosis, pero sin endometriomas y 59 controles adicionales con infertilidad tubárica.⁴⁰ A pesar de la cirugía ovárica, no se observó ninguna diferencia en relación con el número resultante de oocitos o embriones obtenidos. Un estudio más reciente comparó 85 pacientes (187 ciclos) que se sometieron a vaporización laparoscópica de la pared del quiste ovárico de endometriomas antes de la FIV y 289 pacientes (633 ciclos) con infertilidad de factor tubárico. La respuesta a los estímulos y las tasas de embarazo clínico fueron similares entre los grupos. Estos hallazgos han sido confirmados por otros.^{42,43}

En contraste, una serie de investigaciones han demostrado que, independientemente de los resultados finales del ciclo, son necesarias dosis más altas de gonadotropinas, se alcanzan menores niveles pico de estradiol, y un menor número de ovocitos maduros se obtienen después de la resección laparoscópica de endometriomas antes de la FIV.⁴⁴⁻⁴⁹ Un estudio caso-control de 189 mujeres con endometriomas de las cuales 56 se dirigieron directamente a la FIV y 133 fueron sometidas a resección primero, García-Velasco et al observaron resultados similares entre los grupos en general, pero otra vez los niveles de estradiol máximos fueron menores y los requerimientos

de dosis de gonadotropina fueron más altos en las que se sometieron a cirugía pre-ciclo.⁵⁰ No está claro si el tamaño del endometrioma fue similar entre los grupos. Sin embargo, este estudio sugiere que aunque la resección quirúrgica de endometriomas no tiene un impacto adverso en el resultado de FIV, no parece beneficiosa.

La resección de lesiones grandes claramente mejora el acceso a los folículos del ovario en el tejido normal subyacente y elimina la posibilidad de ruptura durante la aspiración de ovocitos. Una técnica quirúrgica meticulosa con miras a evitar cuidadosamente el compromiso de la irrigación del ovario y la destrucción de tejido ovárico sano es obligatoria.

La cuestión de si el tratamiento quirúrgico de la endometriosis en la ausencia de endometrioma ovárico aumentaría el resultado del ciclo de FIV ha sido abordada en dos series retrospectivas. Surrey et al informaron que los resultados del ciclo HOC y FIV fueron similares entre los grupos de pacientes con endometriosis que se sometieron a cirugía de resección ya sea dentro de 6 meses o de más de 6 meses a 5 años anteriores a la aspiración de ovocitos (tasas de embarazos en curso 63.6% vs. 60.53%, respectivamente).⁵¹ Bedaiwy y sus colegas tampoco mostraron ninguna asociación entre el momento de la cirugía de endometriosis y el resultado del ciclo de FIV después de un análisis de regresión logística.⁵² Parece que el beneficio bien descrito derivado de tal cirugía en mejorar la concepción espontánea puede ser ocultado por el mayor impacto sobre la implantación y el embarazo logrado con las tecnologías de reproducción asistida.

La eficacia de la supresión hormonal con el uso de progestágenos, danazol y agonistas de la GnRH en el manejo de la endometriosis sintomática ha sido bien establecida. Sin embargo, el beneficio de estos agentes en la mejora de la fertilidad no ha sido demostrado. Hughes et al evaluaron los datos de nueve ensayos que compararon la supresión de la ovulación con danazol, gestrinona o acetato de medroxiprogesterona con ningún tratamiento o placebo, todos los cuales no pudieron mostrar algún

efecto beneficioso para mejorar las tasas de embarazo (OR 0.85, IC 95% 0.95-1.22).⁵³ En el mismo estudio, seis ensayos aleatorios adicionales que compararon una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), gestrinona o un anticonceptivo oral al danazol tampoco demostraron las diferencias (OR 1.07, IC 95%: 0.71 – 1.61). Más recientemente, este grupo realizó un meta-análisis ampliado y calculó que el cociente de probabilidad para el embarazo después de la supresión de la ovulación versus placebo o ningún tratamiento fue de 0.74 (IC 95%: 0.48-1.15).⁵⁴ Estos autores sugirieron que la terapia supresora médica para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis no podía justificarse.

Sólo un ensayo discrepa con estas conclusiones. Rickes y sus colegas escogieron al azar a 63 mujeres con endometriosis estadio II-IV que se habían sometido a cirugía y a un curso de tratamiento de 6 meses con un agonista de GnRH seguido por un máximo de 3 ciclos de gonadotropina HOC junto con IUI.⁵⁵ Las tasas de embarazo por paciente fue significativamente mayor en el grupo tratado con agonista de la GnRH (89% vs 67%, $p < 0.03$), aunque ambos grupos mantuvieron el mismo número promedio de ciclos de tratamiento.

Hay varias explicaciones posibles para estos resultados. Se podría proponer que la endometriosis mínima a leve no tiene ningún impacto sobre la fertilidad dada la probada eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad de base, pero hay una falta de eficacia en mejorar la concepción. Una segunda explicación es que el mecanismo de infertilidad asociada con endometriosis es diferente de aquel asociado con dolor pélvico y no es afectada por estos medicamentos. Ninguna de estas explicaciones puede ser apoyada por los datos. Varios investigadores han demostrado que el danazol y los agonistas de la GnRH pueden tener un impacto positivo en los niveles de citoquina peritoneal, la actividad de las células NK, las concentraciones de inhibidor del tejido de metaloproteinasa-1, la expresión sintasa de óxido nítrico, y la apoptosis de células del endometrio.⁵⁶⁻⁶⁰

Tabla 26-2: Resultados de COH y ciclos de IVF en pacientes de endometriosis, recibiendo tratamiento de 3 meses de GnRH antes de IVF (Gr.I) vs. controles (Gr.II). Modificado de Surrey et al⁶¹

Grupo	Numero de Pacientes	GnRH agonista acumulado	Dosis de Gonadotropinas (Ampolla 75 IU) (Mean ± SEM)	Duración de COH (Días) (Mean ± SEM)	Indice de embarazos en curso	Indice de Implantación rate
I	25	Sí	42.4 ± 3.21	10.12 ± 0.43	80%	42.68%
II	26	No	43.2 ± 2.5	10.08 ± 0.21	53.85%	30.38%

Una tercera – y quizás más plausible – explicación puede ser que cuando una paciente vuelve a los patrones normales de ovulación, que pueden ser meses después de terminada la terapia, los efectos deletéreos de la enfermedad sobre la fertilidad que se suprimieron inicialmente por los medicamentos recurren, incluso si la paciente se encuentra asintomática. Si una paciente pudiera intentar la concepción cuando el proceso de la enfermedad es suprimido al máximo, las tasas de embarazo serían mayores. El uso exitoso de una terapia prolongada de un agonista de GnRH inmediatamente antes de FIV prestaría apoyo a esta hipótesis.

En un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado, Surrey y compañeros de trabajo recientemente evaluaron el efecto de un curso de 3 meses de un agonista de la GnRH administrada inmediatamente antes de la FIV en pacientes con endometriosis confirmada quirúrgicamente.⁶¹ Tasas de embarazo en curso significativamente más altas con una tendencia hacia mayores tasas de implantación se apreciaron en este grupo de 25 pacientes en comparación con 26 controles con endometriosis tratadas con técnicas de HOC estándar en la ausencia de un prolongado agonista de GnRH antes de su aspiración de ovocitos (Tabla 26-2). No hubo diferencias en la dosis de gonadotropinas, la duración de la terapia o el número de ovocitos obtenidos entre los grupos.

Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores, como lo demuestra un reciente meta-análisis que señala que la tasa de nacidos vivos por mujer fue significativamente mayor en aquellas pacientes que reciben tratamiento prolongado con endometriosis con agonistas de GnRH antes de la FIV (OR 9.19, 95% CI 1.08-78.22).⁶² Este análisis no se dirigió expresamente a la respuesta de HOC. Aunque estos estudios sugieren un beneficio del tratamiento, no determinan si este enfoque debería aplicarse a todas las pacientes con endometriosis que se someten a FIV, o más bien, a un subconjunto específico.

Resumen

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infertilidad y endometriosis, es fundamental completar una evaluación cuidadosa para descartar otras causas o contribuidores.

Es importante recordar que las mujeres con infertilidad y endometriosis con permeabilidad tubárica pueden concebir de forma espontánea, aunque a tasas menores que en la población fértil. La ablación quirúrgica o resección parece proporcionar un beneficio si la anatomía pélvica se puede restaurar a la normalidad. Después de

la reconstrucción o en pacientes con enfermedad menos extensa, las técnicas para controlar la hiperestimulación ovárica posiblemente en conjunción con inseminaciones intrauterinas pueden ser eficaces. El citrato de clomifeno se considera generalmente que es un agente de primera línea y, si no tiene éxito, podrían considerarse las gonadotropinas. La cuestión de si la exposición a altos niveles de estrógeno asociados con HOC, particularmente en conjunto con la preparación para la FIV, puede tener un efecto perjudicial deletéreo sobre la endometriosis no ha sido evaluada extensivamente. Un estudio de cohorte retrospectivo sugiere que las tasas de recurrencia acumulada de endometriosis no se vieron afectadas por la exposición a corto plazo a niveles muy altos de estradiol alcanzados en esta población de pacientes.⁶³ Es importante vigilar cuidadosamente a las pacientes debido al riesgo de gestación múltiple de orden superior indicada con estos agentes.

La FIV representa un medio eficaz de pasar por el ambiente hostil peritoneal y la distorsión anatómica asociada a este estado de la enfermedad. Las pacientes con endometriosis severa y endometriomas ováricos que han tenido resección pueden tener respuestas deterioradas. Aunque la supresión médica de la endometriosis sola aporta prácticamente ningún beneficio en la mejora de la fertilidad, no parece haber beneficios significantes de pre-tratamiento con agonistas de la GnRH inmediatamente antes de iniciar el ciclo de FIV. El hecho de que se beneficien de este enfoque sólo un subconjunto específico o todas las pacientes con endometriosis, no ha sido aún determinado. El uso de marcadores de implantación endometrial puede ser útil en este sentido.

La selección de los enfoques más apropiados y el régimen de dosis destinados a superar la infertilidad en la paciente con endometriosis deben ser individualizados y basados en la comprensión de la extensión de la enfermedad, la evaluación de la reserva ovárica y otros factores de fertilidad, así como un amplio debate con la paciente de los riesgos y la probabilidad de un resultado exitoso.

Referencias

1. Gupta S, Goldberg J, Aziz N, Goldberg E, Krajacir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-46.
3. Ryan I, Taylor R. Endometriosis and infertility: new concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:365-71.
4. Olive D, Stohs G, Metzger D, et al. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44:35-40.

5. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;69: 1034-41.
6. Hammon M, Jordan S, Sloan C. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:480-85.
7. Byrd W, Ackerman G, Carr B, Edman C, Guzick D, McConnell J. Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987;48:921-27.
8. Akande U, Hunt L, Cahill D, Jenkins J. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:96-103.
9. Milingos S, Mavromatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, Coutradis D, Diakomanolis E, Michalas S. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267:37-46.
10. Costello M. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2004;44:93-102.
11. Dickey R, Olar T, Taylor S, Curole D, Rye P. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992;57: 613-19.
12. Guzick D, Sullivan M, Adamson G, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
13. Dickey R, Taylor S, Lu P, Sartor B, Rye P, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088-93.
14. Hammond M, Halme J, Talbert L. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
15. Simpson C, Taylor P, Collins J. A comparison of ovulation suppression and ovulation stimulation in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;59:1239-44.
16. Bedaiwy M, Forman R, Mousa N, Al Inany H, Casper R. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor cotreatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2006;21: 2838-44.
17. Guzick D, Carson S, Coutifaris C, Overstreet J, Factor-Litvak P, Steinkampf M, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
18. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
19. Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
20. Göker E, Özçakir H, Terek M, Levi R, Adakan S, Tavmergen E. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for infertility associated with endometriosis: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:21-24.
21. Cahill D, Harlow C, Wardle P. Pre-ovulatory granulosa cells of infertile women with endometriosis are less sensitive to luteinizing hormone. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:66-69.
22. Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger D. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;55:252-57.
23. Isaksson R, Tiitinen A. Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;76:550-54.
24. Dodson W, Whitesides D, Hughes C, Easley H III, Haney A. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987;48:441-45.
25. Serta R, Rufo S, Seibel M. Minimal endometriosis and intrauterine insemination: does controlled ovarian hyperstimulation improve pregnancy rates? *Obstet Gynecol* 1992;80:37-40.
26. Hughes E. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
27. Dmowski W, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-56.
28. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
29. Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston R. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10:1507-11.
30. Olivennes F, Feldberg D, Liu H, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis in the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:392-98.
31. Omland A, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldereid N, Bjercke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005;20:722-27.
32. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005;20:3130-35.
33. Azem F, Lessing J, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I, et al. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome in in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999;72:1107-09.
34. Al-Azemi M, Lopez Bernal A, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000;15:72-75.
35. Yahushpolski E, Best C, Jackson K, Clarke R, Barbieri R, Hornstein M. Effects of endometriomas on oocyte quality and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:193-97.
36. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:192-96.

37. Deaton J, Gibson M, Blackmer K, Nakajima S, Badger G, Brumsted J. A randomized controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-88.
38. Werbronck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No differences in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566-71.
39. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Women's Med* 1999;44:38-42.
40. Canis M, Pouly J, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat M. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001;12:2583-86.
41. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662-65.
42. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad M, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril* 2007;88:507-09.
43. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876-78.
44. Cirpan T, Akercan F, Tavmergen Goker E, Ozyurek E, Levi R, Tavmergen E. Laparoscopic resection or sonography-guided vaginal aspiration of endometriomas prior to ICSI-ET does not worsen treatment outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:215-18.
45. Loo T, Lin M, Chen S, Chung M, Tang H, Lin L, Tsai Y. Endometrioma undergoing laparoscopic ovarian cystectomy: its influence on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Assist Reprod Genet* 2005;22:329-33.
46. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Mukimo T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:908-13.
47. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani P. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-53.
48. Ho H, Lee R, Hwu Y, Lin M, Su S, Tsai Y. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:507-11.
49. Duru N, Dede M, Acikel C, Keskin U, Fidan U, Baser I. Outcome of in vitro fertilization and ovarian response after endometrioma stripping at laparoscopy and laparotomy. *J Reprod Med* 2007;52:805-09.
50. Garcia-Velasco J, Mahutt N, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-97.
51. Surrey E, Schoolcraft W. Does surgical management of endometriosis within 6 months of an in vitro fertilization-embryo transfer cycle improve outcome? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:365-70.
52. Bedaiwy M, Falcone T, Katz E, Goldberg J, Assad R, Thornton J. Association between time from endometriosis surgery and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Reprod Med* 2008;53:161-65.
53. Hughes E, Fedorokow D, Collins J. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
54. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2003 Issue 3, Oxford update software.
55. Rickes D, Nickel J, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757-62.
56. Sharpe-Timms K, Keisler L, McIntush E, Keisler D. Tissue inhibitors of metalloproteinase-I concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1998; 69:1128-34.
57. Imai A, Takagi A, Tamay T. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced endometrial cell apoptosis in endometrial in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1142-46.
58. Garzetti G, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, di Stefano G, Fabris N. Natural cytotoxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: positive modulation on natural killer cell activity. *Obstet Gynecol* 1996;88:234-40.
59. Taketani Y, Kuo T, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:265-70.
60. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;80:1037-44.
61. Surrey E, Silverberg K, Surrey M, Schoolcraft W. The effect of prolonged GnRH agonist therapy on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome in endometriosis patients: a multicenter randomized trial. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
62. Sallam H, Garcia-Velasco J, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No: CD004635. pub 2.
63. D'Hooghe T, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283-90.

Sección **7**

**Nuevos
Tratamientos
Médicos**

Capítulo *Moderadores del Receptor* **27** *de Progesterona en Endometriosis:* *Una nueva Opción Terapéutica*

Introducción

La endometriosis se define como la presencia de endometrio funcional fuera de la cavidad uterina. La presentación clínica es variable, con algunas mujeres que no tienen síntomas y otras que están sufriendo dispareunia, dismenorrea, dolor pélvico no cíclico y subfertilidad. La incidencia de la endometriosis es de 40-60% en mujeres con dismenorrea y un 20-30% en aquellas con subfertilidad.¹ Esta enfermedad afecta a 5 millones de mujeres estadounidenses.² Si se asume una tasa de 10% de prevalencia entre las mujeres en edad fértil, se ha estimado que el costo global del tratamiento de la endometriosis en los EE.UU. en 2002 estuvo en el rango de \$22 mil millones.^{2,3}

La etiología exacta de la endometriosis no es clara. La hipótesis más aceptada para su desarrollo es la menstruación retrógrada, en la que los fragmentos de endometrio tienen un reflujo menstrual por las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal. Esto fue sugerido por primera vez por Sampson hace más de 80 años.² La menstruación retrógrada ocurre en hasta el 90% de las mujeres normales, pero no todas ellas desarrollan endometriosis.² Por lo tanto, esto no puede ser la única explicación para esta enfermedad y otros mecanismos postulados incluyen factores inmunológicos, inflamatorios, genéticos y ambientales, así como un aumento de la angiogénesis.²

Bien establecidas, las terapias médicas honradas en el tiempo para la endometriosis incluyen los anticonceptivos orales, danazol (derivado de anisoxazol de ethinyltestosterone-17 α), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH α) y antagonistas, así como los progestágenos. Esto último incluye el acetato de medroxiprogesterona (MPA), el sistema intrauterino de levonorgestrel, el acetato de noretindrona y linestrenol. Gestrinona (un derivado sintético de nortestosterona-19) está disponible en Europa pero no en los EE.UU. Todos

los tratamientos suprimen la actividad de los ovarios y la menstruación y atrofian los implantes endometriósicos, aunque la extensión que logran en esto varía.²

Puesto que todas las gestiones médicas son efectivas para aliviar el dolor durante el tratamiento, los perfiles de efectos secundarios y los costes son importantes para decidir las opciones terapéuticas.¹ Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica y en fumadoras de más de 35 años de edad. Los efectos secundarios asociados con danazol incluyen cambios en la piel, aumento de peso y síntomas androgénicos y está contraindicado para las mujeres con problemas hepáticos, renales o cardíacos. Las GnRH suprimen las gonadotropinas, el estradiol y la progesterona, lo cual lleva a la anovulación, y los síntomas climatéricos que van desde los sofocos a las pérdidas en la masa ósea.¹ La administración de antagonistas de la GnRH requiere ajuste de dosis cuidadoso ya que los antagonistas producen supresión marcada de la gonadotropina y del estradiol.⁴ Los progestágenos se asocian con sangrado menstrual irregular, aumento de peso, cambios de humor, disminución de la libido, náuseas, dolor a la palpación de mama, retención de líquidos y decrementos en el HDL. Ambos efectos secundarios androgénicos y antiestrogénico se han descrito con gestrinona.

En vista de los efectos secundarios asociados con los métodos médicos establecidos para el tratamiento de la endometriosis, los nuevos enfoques están siendo evaluados. Estos incluyen los inhibidores de la aromatasas y angiogénesis, moduladores metaloproteasas de matriz, los agonistas del receptor de estrógeno- β , así como moduladores del receptor de progesterona (PRMs). Este capítulo se centrará en el rol de PRMs en el tratamiento de la endometriosis.

Razones para el uso de Moduladores del Receptor de Progesterona

La mifepristona (RU 486) fue el primer antagonista de la progesterona en ser descrito.⁵ Numerosos compuestos relacionados fueron sintetizados posteriormente. Debido a las variaciones estructurales y características de unión variables del receptor de progesterona (PR), estos ligandos del receptor de progesterona pueden funcionar como agonistas de la progesterona, antagonistas de la progesterona (APs) o agonistas-antagonistas mixtos. Estos últimos son conocidos como Moduladores Selectivos del Receptor de Progesterona (SPRMs) un término que está de acuerdo con la terminología adoptada para SERMs.⁶ En este manuscrito, el término PRM se refiere a ambos APs y SPRMs.

Receptor PR

Este existe en dos isoformas separadas, PR-A y PR-B, las cuales se expresan desde un único gen por el uso de promotor alterno (Ver (6) para una revisión). Las configuraciones estructurales de isoforma PR-A y PR-B son similares, aunque esta última contiene un fragmento terminal-N de 164 aminoácidos que está ausente de la isoforma PR-A. Las dos formas de PR tienen una hormona de esteroides similar y actividades vinculantes de ADN, pero tienen distintas actividades funcionales que dependen del tipo celular y el contexto del promotor del gen objetivo. En general, PR-B es un activador mucho más fuerte que PR-A. Bajo ciertas condiciones, PR-A está inactivo como un factor de transcripción, pero puede funcionar como un represor transdominante ligando-dependiente de otros receptores de esteroides, incluyendo el receptor de estrógeno.⁷

El receptor de estrógeno (ER) y el contenido del receptor PR en los implantes endometriales son heterogéneos y no sufren los cambios previsibles en respuesta a hormonas endógenas como lo hace el endometrio eutópico.⁸ En los implantes endometriósicos, sólo el PR-A pero no el PR-B se expresa.⁹ Se produce hipermetilación en la región promotora del PR-B, pero no PR-A en las células epiteliales en implantes endometriósicos.¹⁰ La hipermetilación del promotor se asocia con el silenciamiento transcripcional.¹¹ Esto puede explicar el mecanismo responsable para la regulación-baja de PR-B en los implantes endometriósicos.

Estrógeno y Dependencia de la Progesterona

La endometriosis es una condición dependiente del estrógeno y los efectos beneficiosos del tratamiento con PRM informados probablemente están relacionados con

sus efectos antiproliferativos que han sido bien descritos en el endometrio⁶ primate y en los tumores mamarios en roedores.¹² En este último modelo, la progesterona fue fuertemente proliferativa. Los PRMs de mifepristona y el CDB-4124 diferían en su lucha contra la actividad antiproliferativa con el CDB-4124, mostrando una fuerte reducción en el número de células tumorales positivas para el marcador de proliferación Ki-67, pero la mifepristona no demostró tal actividad.¹²

Los AP y SPRMs se asocian con un aumento de ER, PR y el receptor de andrógenos (AR).¹³ Los andrógenos suprimen la proliferación endometrial inducida por estrógenos. El aumento de la AR consiguiente a PRMs podría por lo tanto producir estos efectos antiproliferativos inesperados. Otra prueba de la función desempeñada por los andrógenos en este efecto antiproliferativo es la observación de que el antiandrógeno puro, flutamida, bloquea los efectos antiproliferativos de los PRMs ZK137316 y ZK230211 en el endometrio.¹³ El efecto sobre la AR parece ser un posible mecanismo que explica el efecto antiproliferativo aunque también puede estar relacionado con el hecho de que la isoforma PR-A inhibe la transcripción de genes del receptor de estrógeno inducida por progestágenos y Pas.⁷

La expresión de aromatasa en los implantes de endometriosis es marcadamente mayor en comparación con el endometrio eutópico y esto conduce a un aumento de estradiol.² La mifepristona bloquea la actividad del acetato de medroxiprogesterona inducido por aromatasa en las células del estroma endometrial.¹⁴

La enzima, 17 β deshidrogenasa hidroxisteroide (17 β -HSD) tipo 2, cataliza la conversión de E₂ al biológicamente inactivo E₁. La progesterona es el estimulante más potente de esta enzima en el endometrio eutópico durante la fase secretora del ciclo, pero es incapaz de inducir esta enzima en la endometriosis² y esto sugiere la presencia de resistencia a la progesterona. Esto es más probable como una consecuencia de la sobre-expresión de la represiva PR-A y la regulación de baja de la estimulación PR-B.⁹

Inhibidores de Metaloproteasas de Matriz (MMP)

Varios de los MMP son desregulados en la endometriosis y se ha sugerido que la inhibición de la actividad de MMP se puede utilizar para tratar esta enfermedad. La expresión de MMP3 y MMP7 del ARNm de célula específica se eleva en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis durante la fase secretora mientras que está ausente en las mujeres normales.² Junto con la ausencia del 17 β -HSD tipo 2 en la endometriosis, este aumento de MMP3 y MMP7 es una prueba más de la presencia de resistencia a la progesterona.

Apoptosis

La susceptibilidad de tejido endometrial a la apoptosis espontánea es menor en mujeres con endometriosis que en los controles sanos.² Una de las vías apoptóticas involucra a la familia bcl-2/bax de las proteínas.¹⁵ Un aumento de la expresión de la proteína bcl-2 se ha observado en el endometrio proliferativo eutópico de pacientes con endometriosis en comparación con los controles.¹⁵ Esto equilibra las vías pro/anti-apoptóticas hacia un efecto protector en la célula de endometriosis, facilitando su supervivencia. Otros trabajadores han negado cualquier relación entre la apoptosis y la expresión de bcl-2 en la endometriosis.¹⁶

Se ha demostrado que la mifepristona promueve la apoptosis por la sobreexpresión de *bax* y de bcl-2 hiporegulador en células¹⁷ cultivadas de adenocarcinomas de endometrio, así como en la línea celular endometrial EM42.¹⁸ En el modelo último, la mifepristona estimuló la actividad celular de unión del factor de transcripción nuclear, el factor nuclear-kappa B (NF-kappa B), el cual ha sido identificado en los promotores de ambos bcl-2 y *bax*. Por lo tanto, la inhibición del crecimiento y la apoptosis en las células endometriales por mifepristona implican la estimulación de NF-kappa B vinculante con modulación de los genes reguladores de la apoptosis, *bax* y bcl-2.¹⁸

En el modelo de rata DMBA de cáncer de mama, ambos el CDB-4124 y la mifepristona indujeron la apoptosis.¹² Un estudio no publicado en monos cynomolgous también mostró que el CDB-4124 y la mifepristona eran pro-apoptóticas. Caspasa 3, asociado con la aparición precoz de la apoptosis, fue mejorado en ambos el epitelio endometrial y el estroma con el CDB-4124, pero sólo en el epitelio con mifepristona (Wiehle, comunicación personal).

Angiogénesis

Esto está involucrado en la patogénesis de la endometriosis² y la inhibición de la angiogénesis es considerada como un nuevo enfoque terapéutico para la enfermedad. El estradiol es un estímulo potente de la angiogénesis mediante el aumento directo de la expresión del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF).¹⁹ El VEGF es elevado en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis y se expresa en las lesiones de endometriosis.² El VEGF es uno de los principales estímulos para la angiogénesis en esta enfermedad y se ha demostrado que los PRMS suprimen el VEGF en muestras de tejido endometrial humano y cynomolgus.^{20,21}

Estudios de Casos

Estudios en Animales

Se ha demostrado que los APs reducen las lesiones de endometriosis en modelos animales con endometriosis inducida quirúrgicamente. En ratas, los APs, onapristone y ZK 136799, ambos indujeron una reducción en las lesiones de endometriosis y un efecto antiproliferativo en el endometrio ectópico, pero no eutópico.²² En los monos, la mifepristona pareció ser tan eficaz en la reducción de las lesiones finales endometriósicas como un análogo de la GnRH.²³ En el modelo de endometriosis de macacos, la PA, ZK 223211, se asoció con reducción en el tamaño de los implantes endometriósicos.²⁴

Los Estudios Realizados en Mujeres

Tres ensayos clínicos pequeños que incluyen un total de 22 pacientes se han reportado²⁵⁻²⁷ con tres horarios de dosis de mifepristona (5 mg o 50 mg por día durante 6 meses o 100 mg por día durante 3 meses). Hubo una mejoría en los síntomas con las tres dosis. Con la dosis más alta de mifepristona, un efecto antiglicocorticoides se demostró, lo que no era evidente con las dos dosis más bajas. Con la dosis de 50 mg, se produjo una media del 55% de regresión de la endometriosis visible después de 6 meses de tratamiento y todas las mujeres tenían amenorrea. El tratamiento con la dosis más baja durante 6 meses no reveló cambios en la estadificación quirúrgica en 5 de las 7 mujeres y 5 se quejaron de sangrado irregular.²⁵⁻²⁷ Por lo tanto, la dosis más adecuada parece ser de 50 mg al día.

Un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, de grupos paralelos se llevó a cabo con asoprisnil en un total de 130 mujeres con evidencia laparoscópica de la endometriosis. Hasta la fecha, el estudio sólo ha sido presentado en forma de resumen.²⁸ Las dosis de asoprisnil utilizadas fueron 5, 10 y 25 mg administrado diariamente durante 12 semanas. Las 3 dosis redujeron significativamente la dismenorrea, así como el dolor no menstrual en comparación con el placebo y también la amenorrea inducida por dependencia de dosis.²⁸

CDB-4124 en el Tratamiento de la Endometriosis

El PRM, el CDB-4124 (también conocido como Proellex® o Progenta), es un análogo sustituido-21 de la norprogesterona-19. Su estructura es 17 α -acetoxi-11 β -(N, N-di-methylaminophenyl)-21-metoxi-19-norpregna-1,9-

dieno-3, 20-diona. El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) ha realizado bioensayos *in vivo* que demuestran que el CDB-4124 es un antagonista de la progesterona más eficaz en el útero de conejo que la mifepristona.²⁹ CDB-4124 carece de actividad androgénica, una las isoformas A y B del PR humano y estudios *in vivo* demuestran que tiene una menor afinidad por los receptores glucocorticoides de mifepristona.³⁰ Está siendo desarrollado por Repros Therapeutic Inc. Un CDB-4124 administrado por más de tres meses es eficaz en los fibromas uterinos.³¹ En vista de ello, se decidió determinar la eficacia y seguridad del CDB-4124 en el tratamiento de la endometriosis.

Diseño del Estudio

Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego de etiqueta abierta, de dosis múltiples que evalúa el efecto de la CDB-4124 en comparación con la suspensión de acetato de leuprolide depot y se llevó a cabo en tres centros de estudio en Bulgaria. Las mujeres se sometieron a procedimientos de preselección y evaluaciones de hasta cuatro semanas antes de la inscripción. En la visita basal (día 0), las mujeres elegibles fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 1:1:1:1 a uno de cuatro grupos de tratamiento: CDB-4124 (12.5 mg, 25 mg y 50) o acetato de leuprolide. CDB-4124 fue administrado por vía oral una vez al día durante 6 meses y acetato de leuprolide en dosis de 3.75 mg intramuscular mensual por tratamiento. Un total de 6 inyecciones se administraron. Las mujeres fueron vistas a intervalos mensuales y la duración del tratamiento fue de 6 meses. Tras la interrupción del tratamiento, las mujeres asistieron a las visitas de seguimiento en el Mes 7 y 9 meses.

Mujeres Estudiadas

Se inscribieron mujeres premenopáusicas con menstruaciones regulares, de edades entre 18-45 años, con endometriosis sintomática. Todas ellas tenían endometriosis documentada mediante una evaluación histórica y laparoscópica, eran de edad de riesgo y dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos efectivos de doble barrera no hormonales y a estar disponibles para todo el tratamiento

y las visitas de seguimiento.

Las mujeres que eran post-menopáusicas, embarazadas o en periodo de lactancia, en uso de anticonceptivos u otros tratamientos hormonales dentro de 60 días antes de comenzar el estudio, con historia pasada o presente de cualquier trastorno médico significativo, historia de alcoholismo o abuso de drogas, infectadas con el VIH, Hepatitis B o C y con índice de masa corporal inferior a 18 o mayor que 37 fueron excluidas del estudio.

Resultados

Características Demográficas

Un total de 39 mujeres fueron inscritas y asignadas al azar a los fármacos del estudio. Los detalles se muestran en la **Tabla 27-1**. El cumplimiento terapéutico se definió como la toma de un 90% de las dosis a lo largo del estudio. Con base en este criterio, sólo dos mujeres fueron consideradas incompatibles con el fármaco en estudio; una en el CDB-4124 (25 mg) y una en el grupo CDB-4124 (50 mg).

El rango de edad mediana de la población del estudio en los cuatro grupos de dosis fue 32-36 años. Todas las mujeres en este estudio eran de raza blanca. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a la edad, estatura, peso e índice de masa corporal y los signos vitales (presión arterial media/pulso, frecuencia respiratoria y temperatura).

Efectos sobre el dolor: El dolor fue evaluado mediante el Formulario Corto de McGill Cuestionario de Dolor que es un método bien aceptado para evaluar el dolor. Este cuestionario fue completado por cada mujer en cada visita. La dosis máxima 50 mg de CDB-4124 se asoció con menos días de dolor, menos dolor y angustia graves de acompañamiento y pareció ser más eficaz que las dosis bajas de CDB-4124 y fue al menos tan eficaz como el acetato de leuprolide. Un ejemplo representativo que demuestra el índice de puntuación de dolor sensorial en los cuatro grupos de tratamiento se muestra en la **Figura 27-1**. La mejor respuesta se produjo con las dosis de 50 mg CDB-4124 y la reducción del índice de evaluación del dolor se manifestó dentro de un mes. La reducción del índice de evaluación del dolor también se produjo con acetato de leuprolide, pero pareció ser mayor con 50 mg CDB-4124. La mejora en el índice de puntuación de dolor sensorial fue menos dramática y más tarde ocurrió con las dos dosis más bajas de CDB-4124.

Sangrado: El sangrado menstrual abundante no es un síntoma importante en la endometriosis. Un sangrado moderado a excesivo se informó al inicio del estudio en el

Tabla 27-1: Número de mujeres involucradas en el estudio

Dosis Proellex	Involucradas	Completadas
12.5 mg	9	7
25 mg	10	8
50 mg	10	8
Depósito de leuprolide	10	6

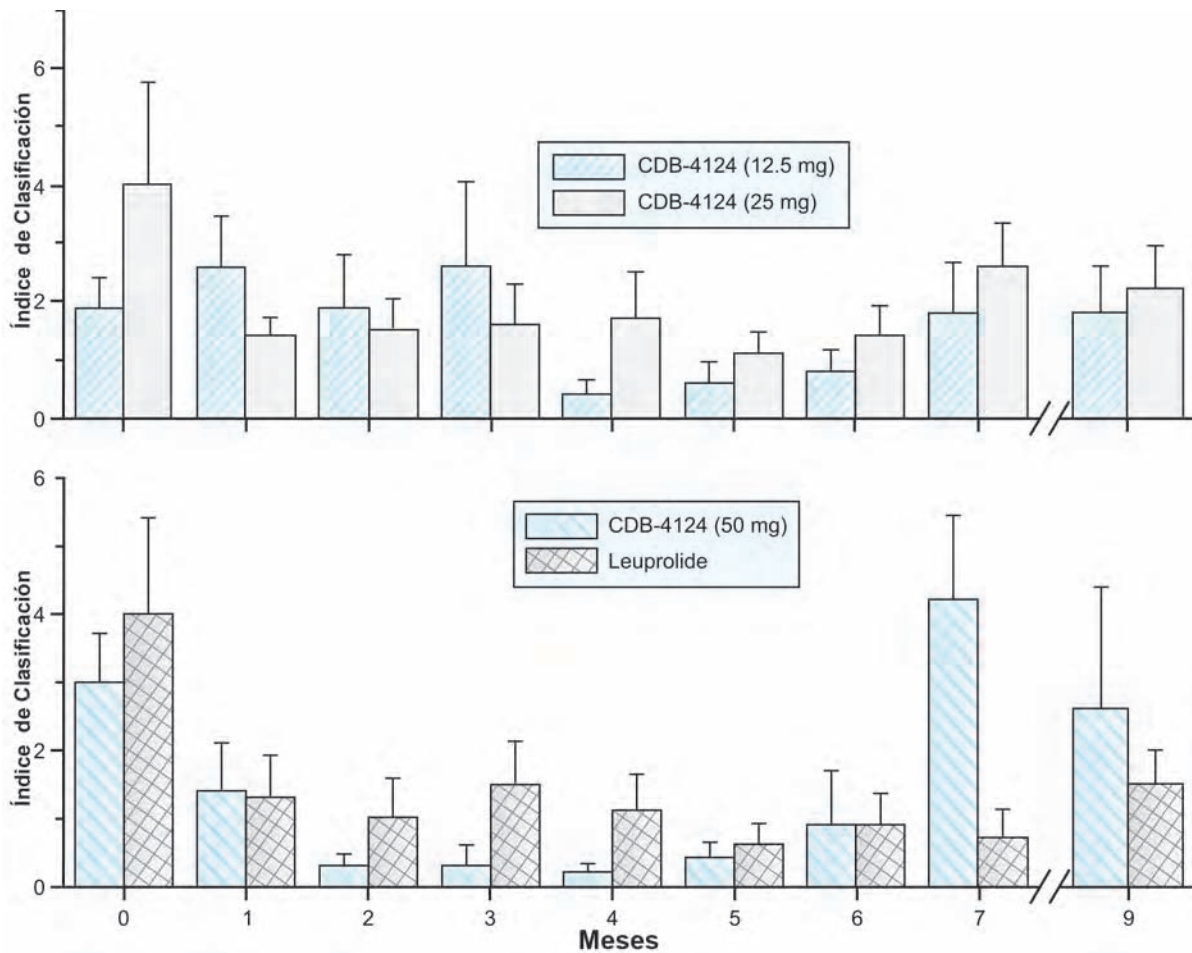


FIGURA 27-1: Índice de evaluación sensorial del dolor del cuestionario sobre el dolor de McGill. La respuesta a la CDB-4124 (12.5 y 25 mg) se muestra en el cuadro superior y CDB-4124 (50 mg) y acetato de leuprolide en el cuadro inferior. Los valores mostrados son la media \pm SEM.

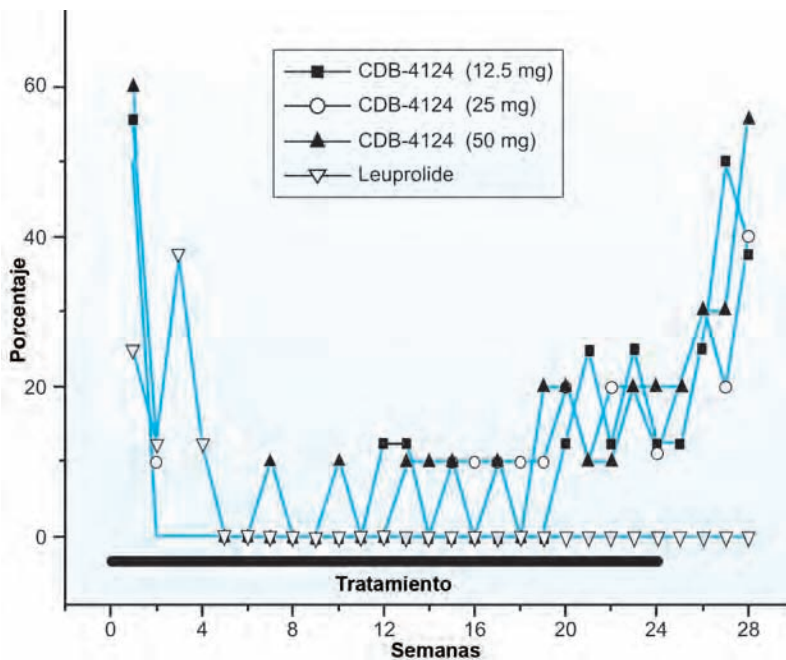


FIGURA 27-2: Porcentaje de mujeres con sangrado moderado o severo en los cuatro grupos. Ver el texto para detalles.

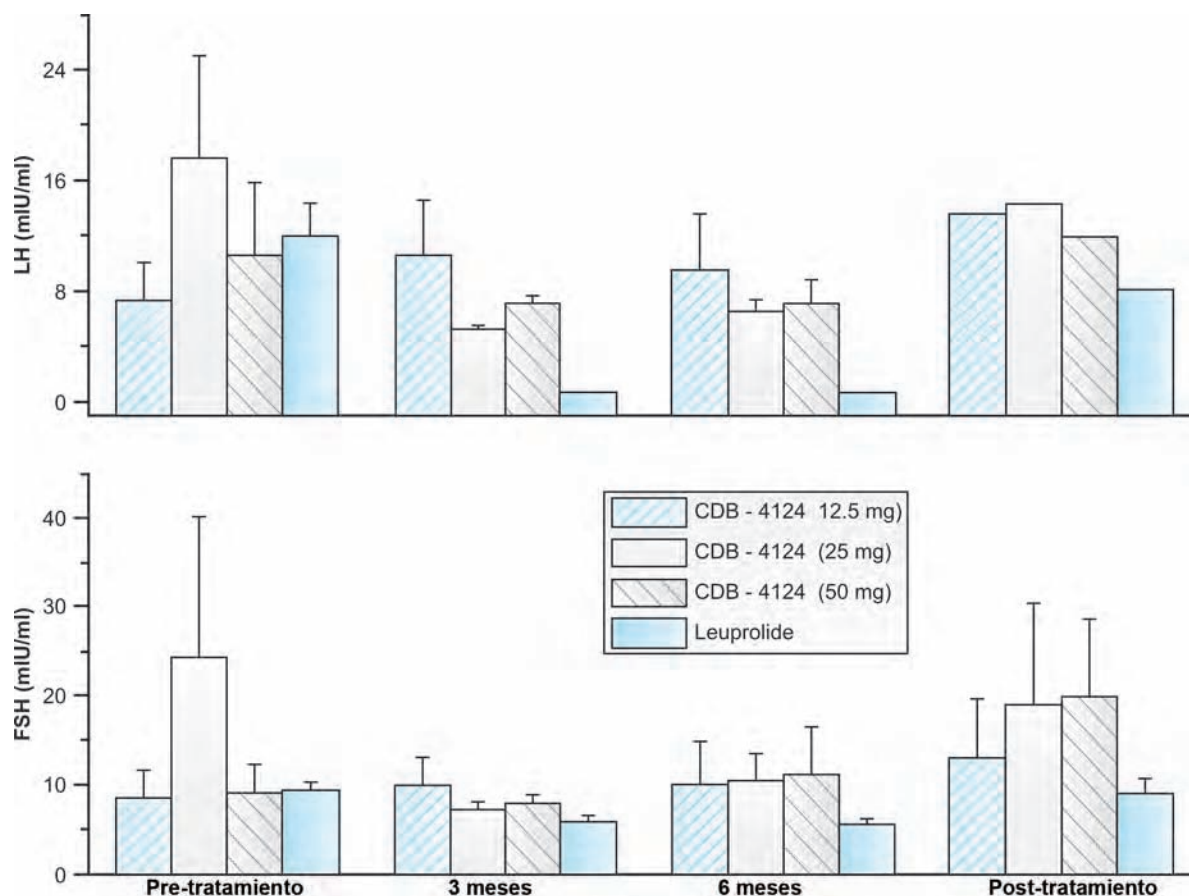


FIGURA 27-3: Media (\pm SEM) en respuestas a pre-tratamiento de suero de LH (cuadro superior) y de suero de FSH (cuadro inferior), a los 3 y 6 meses de tratamiento y tras el cese del tratamiento en los cuatro grupos.

50-60% de las mujeres asignadas a CDB-4124 y en el 25% de las mujeres que iban a recibir el acetato de leuprolide. Una reducción rápida de la hemorragia se produjo poco después de iniciar el tratamiento en mujeres tratadas con las tres dosis de CDB-4124. Esto se demoró un poco con acetato de leuprolide, pero después de 6 semanas, ningún sangrado fue reportado por las mujeres en el grupo de acetato de leuprolide (**Figura 27-2**). Un cierto sangrado se puso de manifiesto cuatro meses y medio después de iniciar el tratamiento con los tres grupos de CDB-4124, pero el sangrado menstrual regular sólo ocurrió 2 a 8 semanas después de interrumpir el tratamiento. Esto se retardó a 10 semanas tras el cese del tratamiento de acetato de leuprolide.

Cuatro mujeres en los grupos CDB-4124 tuvieron hemorragia grave durante el estudio y se sometieron a una dilatación y curetaje (D&C). En dos de estas mujeres, el sangrado comenzó 3 y 4 semanas después del final del curso de tratamiento de 6 meses y en el restante 2 mujeres, el sangrado comenzó después de 5 meses de tratamiento (**Tabla 27-2**). Una mujer mayor también tuvo sangrado moderado después de cuatro meses y medio

de tratamiento, pero que no requirió de D&C.

Respuestas de LH, FSH, estradiol y progesterona: Durante el pre-tratamiento, se produjo una gran dispersión de la basal de LH, FSH, los niveles de estradiol y progesterona. La supresión completa de la LH fue evidente durante el tratamiento de acetato de leuprolide. No hubo un efecto dramático en la FSH. Con CDB-4124 no hubo cambios consistentes en cualquiera de LH o FSH (**Figura 27-3**).

Como era de esperar, la supresión completa de estradiol y progesterona ocurrió durante el tratamiento de acetato de leuprolide (**Figura 27-4**). Con las 3 dosis de CDB-4124, los niveles de estradiol disminuyeron durante el tratamiento, pero se mantuvo por encima del valor medio de 50 pg / ml. Todavía había evidencia de actividad luteal, como se muestra por no suprimir los niveles de progesterona con las 2 dosis más bajas de la CDB-4124 a los 3 meses, aunque no con la dosis más alta de 50 mg. A los 6 meses, los niveles de progesterona fueron reprimidas con las tres dosis de CDB-4124. Tras el cese de tratamiento, LH, FSH, estradiol y progesterona aumentaron en todos los cuatro grupos.

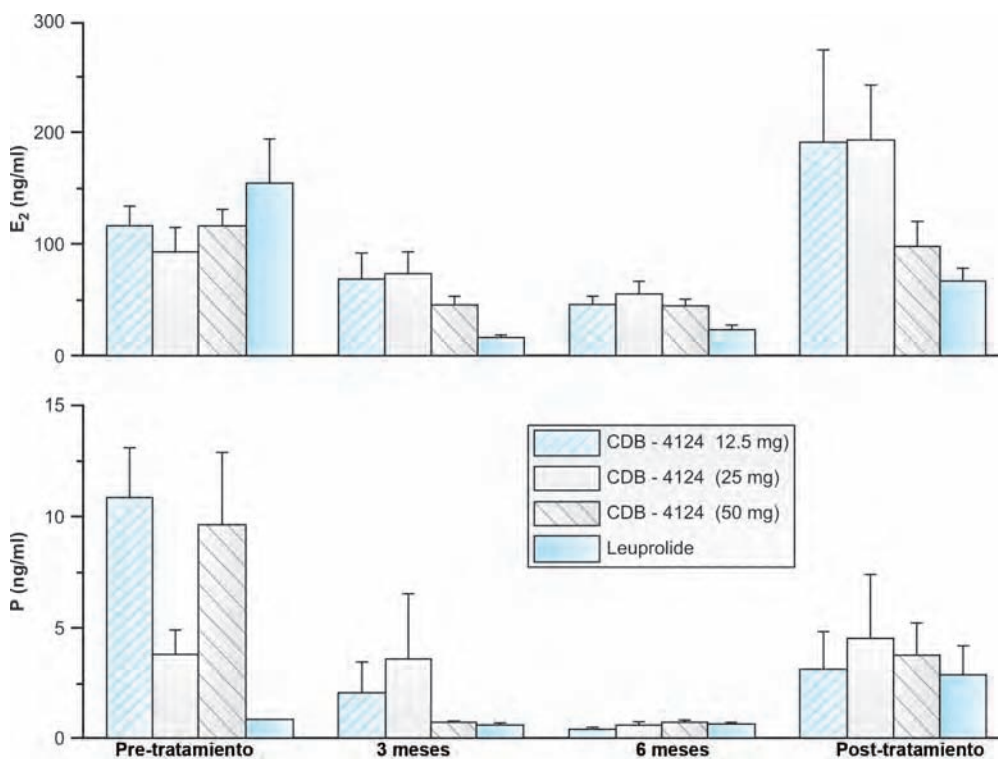


FIGURA 27-4: Media (\pm SEM) en respuestas a pre-tratamiento de suero de estradiol (cuadro superior) y de suero de progesterona (cuadro inferior), a los 3 y 6 meses de tratamiento y tras el cese del tratamiento en los cuatro grupos.

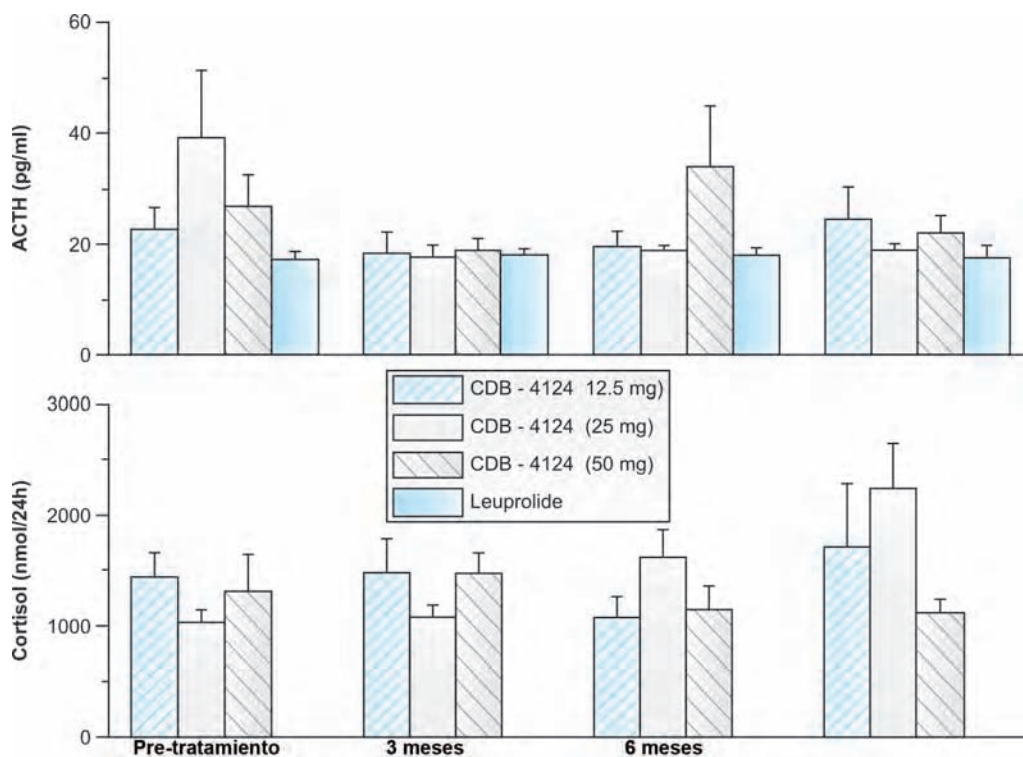


FIGURA 27-5: Media (\pm SEM) en respuestas a pre-tratamiento de suero de ACTH (cuadro superior) y de cortisol urinario (cuadro inferior), a los 3 y 6 meses de tratamiento y tras el cese del tratamiento en los cuatro grupos. Los niveles de cortisol urinario no fueron determinados durante el tratamiento con acetato de leuprolide.

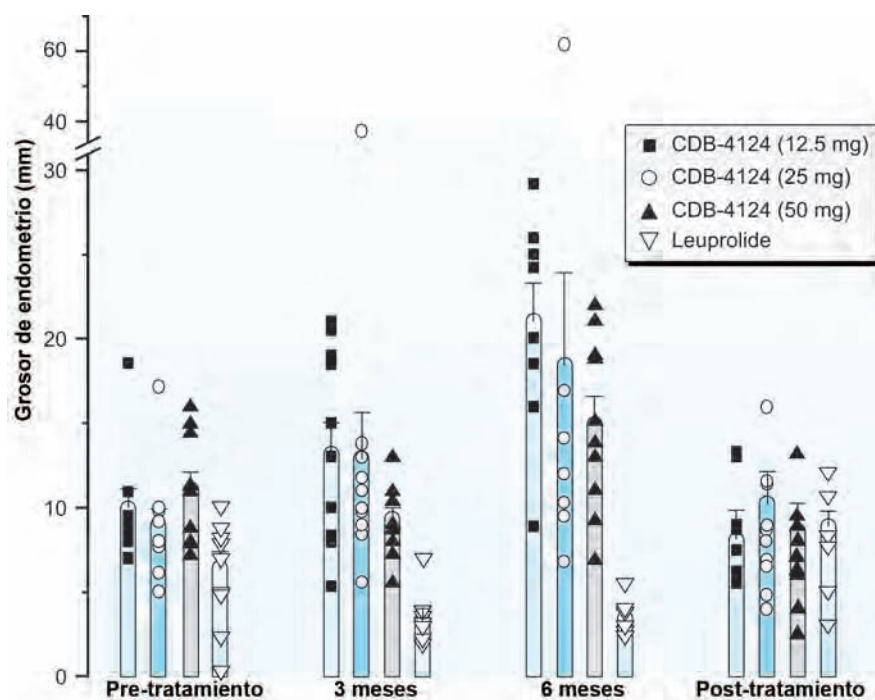


FIGURA 27-6: Media (\pm SEM) y medidas individuales de pre-tratamiento de engrosamiento endometrial, a 3 y 6 meses de tratamiento y siguiente cese de tratamiento en los 4 grupos.

Tabla 27-2 Relación entre grosor endometrial Y sangrado abundante

Número de pacientes	Dosis CDB-4124	Grosor Endometrial (mm)	Sangrado
02-201	12.5	25 (6)*	6 meses de tratamiento completo. Sangrado severo a 3 semanas luego del tratamiento**
03-216	50	21 (6)	6 meses de tratamiento completo. Sangrado severo a un mes de finalizar el tratamiento**
02-202	25	62 (5)	Severa hemorragia comenzó después de 5 meses de tratamiento**
03-209	50	22 (5)	Severa hemorragia comenzó después de 5 meses de tratamiento**
03-219	50	19 (4.5)	Moderado sangrado comenzó después de 4.5 meses de tratamiento

* número entre paréntesis indica el comienzo mes siguiente del tratamiento, cuando el grosor endometrial se determinó

** paciente fue sometido a D&C

Eje ACTH-cortisol: Aunque las mediciones de cortisol urinario no se normalizaron para la creatinina urinaria, no parecía haber ningún aumento en los niveles urinarios de cortisol. Cuando se compara con los valores iniciales durante los 6 meses de tratamiento (**Figura 27-5**). Tampoco hubo cambios en la ACTH sérica. El aumento de la media de ACTH con la dosis más alta de CDB-4124 que se produjo a los 6 meses se debió a un valor atípico individual con valores muy elevados de ACTH sérica de 127 pg/ml (rango normal 8-66), en presencia de un cortisol urinario de 394.8 nmol/24 horas (rango normal 100-1400).

Espesor endometrial: La media basal de los espesores

endometriales fueron 10.0, 8.9, 11 y 6.4 mm para el 12.5, 25, 50 mg CDB-4124 y los grupos de tratamiento de acetato de leuprolide, respectivamente. Después de 3 y 6 meses, estas medidas fueron 13.2, 12.9, 9.3 y 3.5 mm, respectivamente y 21.0, 18.4, 15.0 y 3.5 mm para los cuatro grupos. Después de 3 meses de seguimiento, todas estas pacientes tratadas de CDB-4124 tenían espesores endometriales menores de 1.0 mm (**Figura 27-6**). En total, siete mujeres presentaron un promedio de espesor endometrial mayor de 20 mm en cualquier momento del tratamiento. Dos mujeres (cada una con dosis de 12.5 y 25 mg) tenían espesor de 20 mm que superó a los 3 meses. A los 6 meses, 4 de 8 mujeres que recibieron 12.5 mg CDB-4124, 1 de cada

7 que recibieron 25 mg CDB-4124 y 2 de 9 mujeres que recibieron la dosis de 50 mg tuvieron un mayor espesor endometrial de 20 mm.

El engrosamiento endometrial superior a 20 mm ocurrió en 4 mujeres que habían sangrado abundante y se sometieron a D & C. Una mujer, con un espesor endometrial de 19 mm cuatro meses y medio después de comenzar el tratamiento, también presentó sangrado moderado (**Tabla 27-2**). Las 3 mujeres restantes con espesor endometrial por encima de 20 mm no experimentaron sangrado de importancia.

Densidad mineral ósea (DMO): La DMO de la columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral se midió por absorciometría de rayos X de energía dual al inicio del estudio y a los 6 meses en los cuatro grupos de tratamiento. En comparación con sus determinaciones basales respectivas, no hubo diferencias en la DMO en los 3 grupos CDB-4124; en cambio, hubo una reducción esperada y significativa en la DMO de L2-L4 en el grupo de acetato de leuprolide ($p < 0.03$). No hubo diferencias en la DMO del cuello femoral.

Eventos adversos: La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada en intensidad en todos los grupos de tratamiento. Una mujer en el grupo de acetato de leuprolide desarrolló cáncer de mama. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la química sanguínea mediana, hematología, signos vitales, o intervalos del ECG con el CDB-4124 y fue bien tolerada.

Discusión

Esta pequeña prueba de estudio evaluó la seguridad y eficacia de la CDB-4124 (12.5, 25 y 50 mg) en comparación con acetato de leuprolide de etiqueta abierta, hasta 6 meses en el tratamiento de mujeres premenopáusicas con síntomas de endometriosis. Las dosis de CDB-4124 fueron seleccionadas con base en estudios previos realizados en los fibromas uterinos.³¹ La GnRHa de acción prolongada, el acetato de leuprolide, en lugar de un placebo, fue seleccionada como el comparador activo, ya que es un tratamiento médico establecido y reconocido para la endometriosis.

El principal objetivo de eficacia, el dolor, se redujo en todos los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias entre las tres dosis de CDB-4124 debido al tamaño de muestra pequeño. Sin embargo, la dosis máxima utilizada (50 mg) al parecer tiene una ventaja sobre las dos dosis más bajas en que el inicio del alivio del dolor producido antes y la reducción de la intensidad del dolor fue el más grande con esta dosis. Esta dosis también se

asoció con menos días de dolor y angustia y pareció ser más efectiva que la dosis menor de CDB-4124 de 12.5 mg y 25, y al menos tan eficaz como el acetato de leuprolide.

La variable de LH, FSH, los niveles de estradiol y progesterona observados durante el muestreo antes del tratamiento puede reflejar el hecho de que las muestras de sangre fueron tomadas al azar y no en cualquier momento específico en el ciclo menstrual. La supresión de LH es un efecto esperado de los agonistas de la GnRH. Con CDB-4124, los niveles séricos de estradiol disminuyeron, pero se mantuvieron por encima de 50 pg/ml, los cuales son representativos de los niveles vistos en la primera fase folicular del ciclo menstrual. Observaciones similares se han observado previamente con mifepristona.³³ En cambio, se hizo marcada supresión de estradiol con acetato de leuprolide. En este estudio de seis meses, se produjo una disminución en la densidad mineral ósea con acetato de leuprolide, pero no hubo cambios con el CDB-4124. La profunda deficiencia de estrógenos con todas sus consecuencias tal como una disminución de la densidad mineral ósea vista con agonistas de la GnRH no se observa con el CDB-4124.

Aunque las mediciones de cortisol urinario no se normalizaron para la creatinina urinaria, no parecía haber ningún aumento en los niveles urinarios de cortisol y esto implica que no hay bloqueo de los receptores de glucocorticoides. La única paciente en este estudio con un nivel elevado de ACTH tenía cortisol urinario en el rango normal bajo. Esta no es la imagen vista con el antagonismo de glucocorticoides en los cuales los niveles urinarios de cortisol se espera que se eleven. En contraste con estas observaciones, la mifepristona administrada en una dosis de 100 mg al día se asoció con el bloqueo del receptor de glucocorticoides.²⁵

Las mediciones seriadas de ultrasonido demostraron que el endometrio se espesa con el tiempo de exposición. Esto también ha sido observado con otras PRMs.⁶ Con el CDB-4124, se tenía la impresión de que a mayor dosis menor la probabilidad de que el endometrio se espese excesivamente en los primeros 4 meses de exposición. Deben llevarse a cabo nuevas investigaciones para confirmar esto. Esta observación ha llevado al concepto de tratamiento con una dosis más alta de CDB-4124 (50 mg) durante un período de 4 meses.

La administración de las tres dosis de CDB-4124 se asoció con una reducción en el sangrado menstrual, la cual fue más rápida que la observada con acetato de leuprolide. El sangrado con el CDB-4124 se reanudó después de cuatro meses y medio de tratamiento continuo. En cinco mujeres, este sangrado fue de moderado a fuerte

y se produjo después de cuatro meses y medio de tratamiento en una mujer, después de 5 meses en una de dos mujeres y 3 y 4 semanas después de concluir los 6 meses de tratamiento en las dos restantes mujeres. Se requirió D&C en cuatro de estas mujeres. Este tipo de sangrado se produjo sólo en aquellas mujeres con engrosamiento del endometrio mayor de 19 mm. No hubo sangrado de importancia en las tres mujeres adicionales con el espesor del endometrio superior a 20 mm. Esta observación ha dado como resultado el empleo de una estrategia de tratamiento cíclico de cuatro meses de tratamiento seguido por un intervalo de cese de drogas hasta que ocurra la menstruación. Otros ciclos de tratamiento de cuatro meses pueden reanudarse y repetirse tanto como sea necesario. Este régimen propuesto maximiza la seguridad al reducir la incidencia de sangrado y evitar la necesidad de controlar el grosor endometrial con mediciones de ultrasonido regulares. La administración continua a largo plazo de CDB-4124, o cualquier otro PMR, dará lugar a un engrosamiento del endometrio y al sangrado y se plantea un riesgo innecesario que puede evitarse con el tratamiento intermitente, sin mermar la eficacia del tratamiento.

En conclusión, la eficacia se ha demostrado en las mujeres premenopáusicas con endometriosis sintomática tratadas durante 6 meses, con 12.5, 25 o 50 mg de CDB-4124. La respuesta más favorable en este pequeño estudio se produjo con la dosis más alta (50 mg). Esta pequeña prueba de concepto y estudio de seguridad es muy importante en el fomento de la comprensión del efecto de los PRMs, en general, y el CDB-4124, en particular en el tratamiento de la endometriosis, así como el efecto sobre los patrones de sangrado y el endometrio. En la actualidad, este régimen intermitente parece ser el más apropiado para el tratamiento a largo plazo. El desarrollo futuro de PRMs para el tratamiento de la endometriosis puede ser la aparición de compuestos que son selectivos a la subunidad A o B del PR.

References

- Farquhar C. Endometriosis. *British Medical Journal* 2007;334(7587):249-53.
- Arici A. Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2).
- Simoons S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13(4):395-404.
- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273(2):71-8.
- Philibert D. RU38486: An original multifaceted antihormone in vivo. In: Agarwal M (Ed): *Adrenal Steroid Antagonism*. Berlin, Germany: Walter de Gruyter and Co.; 1984:77-101.
- Spitz IM. Progesterone receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(10):882-90.
- McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994;269(16):11945-9.
- Fujishita A, Nakane PK, Koji T, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Fertil Steril* 1997;67(5):856-64.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2897-2902.
- Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006;1(2):106-11.
- Bird AP. The relationship of DNA methylation to cancer. *Cancer Surv* 1996;28:87-101.
- Wiehle RD, Christov K, Mehta R. Anti-progestins suppress the growth of established tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene: comparison between RU486 and a new 21-substituted-19-nor-progestin. *Oncol Rep* 2007;18(1):167-74.
- Slyden OD, Brenner RM. Flutamide counteracts the antiproliferative effects of antiprogestins in the primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):946-9.
- Tseng L, Mazella J, Sun B. Modulation of aromatase activity in human endometrial stromal cells by steroids, tamoxifen and RU 486. *Endocrinology* 1986;118(4):1312-8.
- Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2):165-72.
- Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):360-8.
- Li A, Felix JC, Minoo P, Amezcua CA, Jain JK. Effect of mifepristone on proliferation and apoptosis of Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *Fertil Steril* 2005;84(1):202-11.
- Han S, Sidell N. RU486-induced growth inhibition of human endometrial cells involves the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):713-9.
- Hyder SM, Nawaz Z, Chiappetta C, Stancel GM. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2000;60(12):3183-90.
- Classen-Linke I, Alfer J, Krusche CA, Chwalisz K, Rath W, Beier HM. Progestins, progesterone receptor modulators, and progesterone antagonists change VEGF release of endometrial cells in culture. *Steroids* 2000;65(10-11): 763-71.
- Greb RR, Heikinheimo O, Williams RF, Hodgen GD, Goodman AL. Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo. *Hum Reprod* 1997;12(6):1280-92.
- Stoekemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. *Hum Reprod* 1995;10(12):3264-71.
- Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, Hodgen GD. Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1933-9.
- Nayak NR, Slayden OD, Mah K, Chwalisz K, Brenner RM. Antiprogestin-releasing intrauterine devices: a novel approach to endometrial contraception. *Contraception* 2007;75(6 Suppl):S104-11.
- Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56(3):402-7.
- Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486) [see comments]. *Fertil Steril* 1996;65(1):23-8.
- Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(6): 1151-6.
- Chwalisz K, Mattia-Goldberg K, Lee M, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 2):S83.
- Kim HK, Blye RP, Rao PN, Cessac JW, Acosta CK. 21-substituted progesterone derivatives as new antiprogesterone agents. *US Patent No 6,861,415 B2*, March 1, 2005.
- Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progesterin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88(3):277-88.
- Wiehle RD, Goldberg J, Brodniewicz T, Jarus-Dziedzic K, Jabiry-Zieniewicz Z. Effects of a new progesterone receptor modulator, CDB-4124, on fibroid size and uterine bleeding. *US Obstetrics and Gynaecology* 2008;3(1):17-20.
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30(2):191-7.
- Yen SSC. Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyoma. *MS Donaldson, L Dorflinger, SS Brown and LZ Benet (Eds): In Clinical Applications of Mifepristone (RU496) and other Antiprogestins* 1993; National Academy Press, Washington DC:189-209.

Capítulo

28

Estatinas como Potencial Tratamiento Médico Novedoso de Endometriosis

Introducción

Alcance del Problema

La endometriosis es uno de los trastornos ginecológicos más comunes, y sin embargo aún poco conocido, que afecta aproximadamente al 6-10% de las mujeres.^{1,2} Se define como la presencia de tejido endometrial ectópico, por lo general en la cavidad peritoneal. La presentación clínica más frecuente de la endometriosis incluye la dismenorrea, dolor pélvico intermenstrual, dispareunia, infertilidad y/o masa pélvica. Con menos frecuencia, la función intestinal y de vejiga también puede ser afectada. La relación entre la extensión de los implantes endometriales y la presentación clínica es a menudo pobre. En presencia de la endometriosis avanzada, la anatomía de la pelvis es muy distorsionada por adherencias, induración inflamatoria y la fibrosis. Sin embargo, la endometriosis mínima o leve, incluso puede estar asociada con la infertilidad y/o dolor significativo.

Diversas teorías sobre la patogénesis de la endometriosis se han presentado. Los conceptos dominantes son: (i) la menstruación retrógrada inducida por la implantación de endometrio y (ii) metaplasia celómica. Los factores predisponentes postulados incluyen la disfunción inmune, la predisposición genética y los contaminantes ambientales.³

Los tratamientos disponibles de la endometriosis se asocian con efectos secundarios significativos y por lo tanto su uso a largo plazo es a menudo problemático. Los análogos de la GnRH inducen un estado hipoestrogénico asociados con una amplia gama de la menopausia como los síntomas y su uso a largo plazo puede estar asociado con problemas de salud graves como la osteoporosis. El uso de danazol conduce a la sintomatología hiperandrogénica profunda y generalmente se tolera mal. Los progestágenos suelen causar la pérdida de peso, estado

de ánimo deprimido y sangrado. Las terapias anteriores son a menudo efectivas, pero tras la interrupción de estos medicamentos, los síntomas de la endometriosis con frecuencia retornan.

Un tratamiento ideal de la endometriosis podría inducir la regresión de la enfermedad con un mínimo o ningún efecto secundario y con la seguridad comprobada a largo plazo. En este capítulo se explorará el concepto de que las estatinas pueden mantener la promesa como potencialmente eficaz y bien tolerada en el tratamiento a una amplia gama de características fisiopatológicas de la endometriosis.

Hipótesis

Las estatinas pueden ser eficaces en el tratamiento de la endometriosis, proyectando un crecimiento e invasión de los tejidos del endometrio ectópico, así como la inflamación y el estrés oxidativo asociado con esta condición.

La formación de los implantes endometriósicos requiere apego ectópico y la proliferación de estroma y glándulas endometriales. Las características prominentes de la endometriosis incluyen reacción inflamatoria, el aumento de estrés oxidativo y la angiogénesis que rodea a los implantes.⁴

La razón para considerar las estatinas como un tratamiento prometedor de la endometriosis se basa en varias consideraciones. En primer lugar, las estatinas son inhibidoras competitivas de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) reductasa, un paso limitante del ritmo de la vía del mevalonato. La inhibición de la HMG-CoA reductasa agota productos descendentes del mevalonato, especialmente isoprenyls.⁵ El agotamiento de los isoprenyls disminuye la actividad de las GTPasas pequeñas como Ras y Rho, lo cual se traduce en

una reducción de señalización de importantes vías reguladoras del crecimiento.⁶ En segundo lugar, la inhibición de la HMG-CoA reductasa puede reducir otro producto derivado, dolicol, que es necesario para la maduración del tipo I del receptor de IGF-I, y por lo tanto puede disminuir el efecto mitogénico de IGF-I en las células del estroma endometrial. En tercer lugar, las estatinas pueden interferir con la angiogénesis que es necesaria para el desarrollo de los implantes endometriósicos. Además, las estatinas tienen propiedades anti-inflamatorias e inmuno moduladoras que pueden reducir la respuesta inflamatoria asociada a la endometriosis.

Otro aspecto relacionado y conexo de las acciones de las estatinas concierne a sus propiedades anti-oxidantes. La proliferación de estroma endometrial es estimulada por el estrés oxidativo moderado, pero inhibida por una amplia gama de antioxidantes.⁷ Las estatinas pueden reducir el estrés oxidativo al disminuir la actividad de una



FIGURA 28-1: Papel propuesto de las estatinas en el tratamiento de la endometriosis.

pequeña GTPasa, Rac, que es esencial para la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) por la oxidasa NADPH.⁸ Además, las estatinas poseen actividad anti-oxidante intrínseca.⁹

La hipótesis de que las estatinas pueden ser utilizadas en el tratamiento de la endometriosis es también apoyada por la evidencia de que en varios tejidos, como el músculo liso vascular, los productos de la vía del mevalonato ha demostrado que facilitan isoprenilación de GTPasas pequeños y así activar las vías de transducción de señales que promueven crecimiento, mientras que la inhibición de la vía del mevalonato por las estatinas disminuye el crecimiento y ejerce efectos antioxidantes (**Figura 28-1**).^{5,10}

Endometriosis: Fisiopatología Relevante

Crecimiento de Endometrio e Invasividad del Estroma

La endometriosis se caracteriza por la invasividad inapropiada y el excesivo crecimiento de los tejidos. La excesiva

proliferación puede ser inducida por una amplia gama de citocinas y factores de crecimiento.

Se ha demostrado que la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) estimula la proliferación celular del endometrio, tanto directamente como por la estimulación de los macrófagos a secretar diversos factores de crecimiento (por ejemplo, VEGF, TGF- β , EGF) y citoquinas (por ejemplo, la IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, RANTES, TNF- α).¹¹ Otro factor potencialmente relevante para el desarrollo de la endometriosis es el tipo de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGFI).¹² Ambos estroma y glándulas endometriales expresan receptores de IGF de tipo I y tipo II y la expresión de estos receptores puede ser estimulada por los estrógenos. Los IGF-I e IGF-II son factores mitogénicos de las células del estroma endometrial en cultivo y anticuerpos bloqueantes del receptor de IGF-I que induce una inhibición parcial de la proliferación de células del estroma endometrial.¹³

La formación de los implantes endometriósicos requiere el apego y la proliferación de estroma y glándulas endometriales. El archivo adjunto puede verse favorecido por la expresión excesiva de moléculas de adhesión y metaloproteinasas de matriz (MMP) que conduce a la destrucción local de matriz extracelular y por lo tanto la invasión y el establecimiento de la enfermedad.¹⁴ Varias MMP son inadecuadamente expresadas en el endometrio de las mujeres con endometriosis y reguladas para aumentar por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1). Mientras que el papel de los autoanticuerpos en la endometriosis es aún poco conocido, se ha demostrado que un dominio de hemopexina expresadas por MMPs, excepto MMP-7, puede ser reconocido y vinculado por autoanticuerpos similares a T en las mujeres con endometriosis que conducen a la desregulación de las MMPs y inhibidores de tejido de MMP (TIMP) en lesiones ectópicas.¹⁵ Todos los mecanismos mencionados anteriormente, en asociación con una menor sensibilidad a la progesterona de las MMP en el endometrio de mujeres con esta enfermedad, llevan a la potencial invasión de endometrio con reflujo.¹⁴ Además, una expresión continua de varias de estas moléculas, y en especial MMP-3 y MMP-7, en las lesiones de endometriosis juega un papel en el establecimiento de la endometriosis.¹⁶

Endometriosis y Angiogénesis

La angiogénesis es un componente importante de la patogénesis de la endometriosis. El establecimiento de suministro de sangre a través de la angiogénesis parece ser un segundo paso básico en el desarrollo de la enfermedad después de la implantación de los fragmentos de

endometrio en la cavidad peritoneal. Varios estudios han informado que la endometriosis se asocia con un mayor nivel de inductores de la angiogénesis: factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β).

El VEGF promueve la proliferación de las células migratorias y la formación de capilares y puede desempeñar un papel importante en la progresión de la enfermedad.¹⁷ Los macrófagos peritoneales activados, los implantes de endometrio y endometriósicos tienen la capacidad de secretar VEGF, mientras que el TGF- β se produce principalmente por las plaquetas, linfocitos y macrófagos activados.¹⁵

Endometriosis: Inflamación y Estrés Oxidativo

Aunque la etiología exacta de la endometriosis aún no se sabe, hay pruebas sustanciales de que la patogénesis de esta enfermedad implica mayores concentraciones de macrófagos activados y los cambios en la red de citoquinas como la interleucina-8 (IL-8), el factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), la proteína-1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y varias otras citoquinas pro-inflamatorias quimioatrayente (por ejemplo, la IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, INF- γ , MCSF, RANTES).^{15,18}

La inflamación sistémica puede ser inducida por estrés oxidativo, otro componente importante de la endometriosis.⁴ Los leucocitos atraídos y activados por las quimioquinas antes mencionadas son una fuente importante de estrés oxidativo. Además, parece que la endometriosis se asocia con la disminución de la capacidad antioxidante. Los niveles intraperitoneales de vitamina E disminuyen, probablemente debido al consumo por las reacciones de oxidación.¹⁹ Estas observaciones son también de acuerdo con las conclusiones de Ota et al, que ha demostrado niveles elevados de varias enzimas involucradas en la generación y el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno en los tejidos del endometrio y los implantes de endometrio de las mujeres con endometriosis.²⁰⁻²³ También Foyouzi et al encontraron que la proliferación de estroma endometrial es estimulada por el estrés oxidativo moderado e inhibidos por los antioxidantes.⁷

Otra consideración importante se refiere a la asociación de endometriosis con el reconocimiento deficiente inmunológico y la eliminación de las células del endometrio ectópico, la citotoxicidad suprimida de células asesinas naturales (NK), así como la activación de las células B acompañado de aumento de la producción de los autoanticuerpos antinucleares (ANA).^{15,24,25}

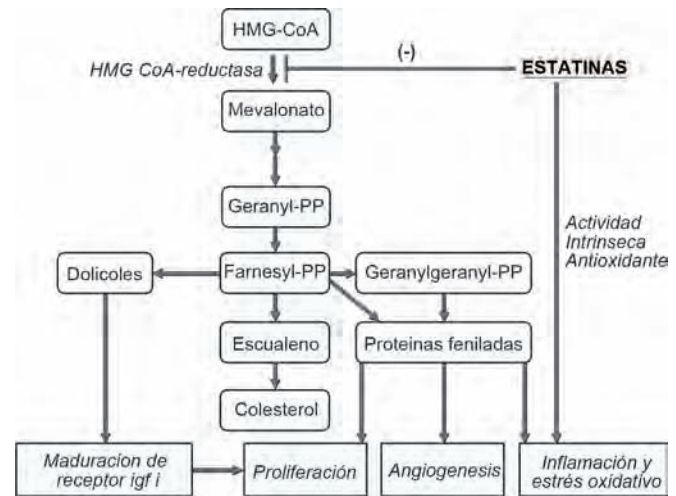


FIGURA 28-2: El contorno de la vía de mevalonato y el lugar de acción de las estatinas. (HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutarylcoenzima A; PP, pirofosfato; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina)

Estatinas: Actividades Pleiotrópicas

Información General

Las estatinas ejercen una amplia gama de efectos sobre los tejidos y el organismo. Muchas acciones de las estatinas pueden abordar las principales características antes mencionadas de la endometriosis. En esta sección se presentará evidencia que apoya la idea de que las estatinas pueden reducir el crecimiento excesivo de los tejidos, la angiogénesis, el estrés oxidativo y la inflamación.

El modo principal de acción de las estatinas se relaciona con su inhibición competitiva de la enzima clave que regula la vía del mevalonato: la HMG-CoA reductasa. La vía del mevalonato se compone de las reacciones a partir de la acetil-coenzima A (acetil-CoA) y que conduce a la formación de farnesil pirofosfato (FPP): el sustrato de varios agentes biológicamente importantes, como el colesterol, proteínas isopreniladas, coenzima Q y dolicol.²⁶ La más crucial parece ser componente de la vía que conduce a la isoprenilación de proteínas: farnesilpirofosfato (FPP) y geranilogeranilo-pirofosfato (GGPP) (Figura 28-2).

Isoprenilación es el proceso de fijación de FPP (farnesilación) o GGPP (geranilogeranilación) al terminal carboxilo de las proteínas.²⁷ Esta modificación postraduccional es importante a la membrana de apego y la función de varias familias de proteínas como Ras y las proteínas Ras GTP relacionadas vinculante (GTPasas), subunidades de proteínas G y trimérica proteínas quinasas.²⁷ Las funciones de estas proteínas dependen de la asociación con el folleto citoplasmática de la membrana celular:

farnesilación de Ras y geranilgeranilación de Rho, Rac y Cdc42. Dado que estas GTPasas modulan la proliferación, la apoptosis y la función de las células, cualquier interferencia con isoprenilación pueden tener efectos profundos. Las estatinas pueden poner en peligro tanto geranilgeranilación farnesilación y por el agotamiento de los GGPP y FPP.

Efectos sobre Crecimiento de Tejidos Mesenquimales

Como se señaló anteriormente, la vía del mevalonato puede afectar a la transducción de señal de varios pasos clave relevantes para la regulación de crecimiento de los tejidos por la modulación de isoprenilación de varias GTPasas. Las vías más importantes que regulan la proliferación incluyen las vías de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la cual puede ser estimulada por factores de crecimiento como el IGF-I, así como por otros estímulos como el estrés oxidativo. Otro aspecto de la reglamentación de crecimiento del tejido involucra la modulación de la apoptosis, proceso que es controlado en gran parte a través de la vía de fosfatidilinositol 3'-quinasa / proteína quinasa B (PI3 quinasa / PKB). Los pasos clave para realizar la activación de las vías anteriores incluyen isoprenilación de varias GTPasas.

De acuerdo con los conceptos antes citados, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por las estatinas bloquea la proliferación de varios tipos de células incluyendo el músculo liso vascular, los hepatocitos, las células mesangiales, las células intersticiales del ovario teca y varias células de cáncer.^{5,28-31} En estos tejidos, la inhibición de la proliferación inducida por estatinas es en parte anulada por la adición de agentes como el ácido mevalónico y FPP, pero no escualeno, lo que sugiere un importante papel de la HMG.

Sin embargo, los mecanismos anteriores no son ubicuos y parecen depender del tipo celular. Así, por ejemplo, en células progenitoras endoteliales, se ha observado un aumento de la proliferación inducido por las estatinas. Las respuestas variables a las estatinas disminuyen la complejidad de las interacciones entre las vías que regulan la proliferación y la apoptosis.³² La variabilidad de las respuestas a las estatinas puede estar relacionada con los diferentes efectos de cada una de las GTPasas pequeñas individuales.³³

Estatinas y Endometrio: Inhibición del Crecimiento del Estroma Endometrial

La endometriosis puede asociarse con la activación anormal de las vías MAPK y / o PI3K / PKB, dando lugar a un crecimiento excesivo de los implantes endometriósicos.³⁴

El efecto inhibitorio de las estatinas sobre la proliferación de células del estroma endometrial fue confirmado por los estudios *in vitro*. Piotrowski et al han demostrado que las estatinas inducen una potente, dependiente de la concentración, inhibición de la proliferación de las células del estroma endometrial; esta inhibición se observó con independencia de la fuente de colesterol. El efecto de las estatinas era, al menos en parte, debido a la disminución en la producción de mevalonato y se asoció con disminución de la actividad de la vía MAPK, posiblemente debido a la disminución de la isoprenilación Ras. Además, las estatinas indujeron la apoptosis.³⁵ Estas observaciones fueron consistentes con los resultados publicados por Esfandiari et al,³⁶ quienes encontraron un efecto inhibitorio dependiente de la concentración de lovastatina sobre el crecimiento del tejido en un modelo *in vitro* de la endometriosis.

Efectos sobre MMPs

Muchos estudios sobre la patogénesis y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han demostrado que las estatinas inhiben las MMPs. Así, por ejemplo, las estatinas reducen la secreción y la actividad de MMP y aumentan el TIMP-1, en consonancia con su efecto de placa de estabilización en los seres humanos.³⁷ Por otra parte, Portei et al encontraron que las estatinas inhiben las MMPs y bloquean la migración a través de una barrera de la matriz de las células del músculo liso de la vena safena cultivada humana, previniendo la estenosis del injerto venoso.³⁸ Las estatinas también fueron estudiadas como una nueva estrategia terapéutica para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un desequilibrio entre las MMP y los inhibidores de tejido de las MMP (TIMPs) podría contribuir a la patología asociada al VIH mediante la inducción de remodelación de la matriz extracelular; este proceso puede ser inhibido por las estatinas.³⁹ Los efectos de las estatinas sobre MMPs son probablemente mediados por la prenilación de proteínas.⁴⁰

Estatinas y Endometrio: Inhibición de MMPs

Como se mencionó anteriormente, el desarrollo de la endometriosis requiere conexión de tejido endometrial ectópico mediante operaciones que impliquen MMP. Las estatinas pueden interferir con este proceso de varias maneras. En primer lugar, la producción MMP9 puede verse afectada por la modulación de prenilación.⁴⁰ En segundo lugar, las estatinas pueden disminuir la producción de MMPg por los monocitos mediante la activación del factor de transcripción del receptor nuclear de peroxisoma activado por proliferador-receptor- γ (PPAR γ).⁴¹

Más recientemente, Bruner-Tran et al han demostrado que la simvastatina inhibe la expresión de MMP-3 en el estroma del endometrio humano.⁴² Las células se cultivaron en presencia de estradiol (E; 1 nM). Además, las células fueron tratadas con acetato de medroxiprogesterona (MPA; 50 pM) y/o simvastatina (1 y 10 μ M). Algunos cultivos también estaban expuestos a la interleucina-1 α (IL-1 α ; 200 ng/ml). Los medios obtenidos fueron probados por el análisis occidental de la expresión de MMP-3. Las células del estroma endometrial expresaron niveles abundantes de la MMP-3 después del tratamiento con E, pero niveles mínimos en los cultivos que también contienen MPA o simvastatina. Mientras que la IL-1 α indujo un incremento profundo en la secreción de MMP-3 a partir de células pre-tratadas con E solamente, el tratamiento con cualquiera de MPA o simvastatina anuló este efecto. Los cultivos que contienen MPA y simvastatina fueron los más resistentes a la inducción de MMP-3 por la IL-1 α .

Efectos sobre Angiogénesis

Los efectos de las estatinas en la angiogénesis son complejos. Parecen ser específicos de tejido y dependientes de la dosis de estatina. Skaletz-Rorowski et al demostraron que las dosis bajas de estatinas tienen un efecto pro-angiogénico mediante una mayor producción de óxido nítrico y la activación de la proteína quinasa Akt serina/treonina, mientras que las dosis altas promueven la disminución de la prenilación de proteínas, inhiben la formación del tubo capilar y disminuyen la producción de VEGF, ocasionando un efecto angiostático global.^{43,44} Además, las acciones inhibitorias o estimulantes de las estatinas en la formación de vasos sanguíneos en los tumores primarios invasivos o metástasis dependen de las dosis de estatinas y también del tipo de célula de tumor.⁴⁴

Los estudios de Park et al confirmaron el papel de la prenilación de proteína en la angiogénesis y han demostrado que las estatinas también inhiben la fosforilación estimulada del VEGF del receptor de VEGF y previenen la progresión de la aterosclerosis por la inhibición de la angiogénesis de placa.⁴⁵

Estatinas y Endometrio: Inhibición de Angiogénesis

Hasta la fecha poco se sabe sobre los efectos de las estatinas sobre la angiogénesis en la endometriosis. Los estudios iniciales utilizando un modelo *in vitro* de la endometriosis son alentadores y han indicado un efecto inhibitorio de las estatinas sobre la angiogénesis.³⁶ El crecimiento de los tejidos humanos de biopsia de endometrio en un cultivo en tres dimensiones en la matriz fibrina se

observó durante varias semanas. La lovastatina provocó un efecto inhibitorio dependiente de la concentración sobre el crecimiento celular y la angiogénesis. Los autores proponen que el posible mecanismo de formación de disminución de los vasos sanguíneos se relaciona con la inhibición de la expresión de VEGF por las estatinas.³⁶

Efectos sobre Inflamación y Estrés Oxidativo

Las estatinas ejercen efectos anti-inflamatorios manifestados mediante la reducción de los niveles de proteína C reactiva y la supresión de agentes proinflamatorios como el TNF- α y las interleucinas.⁴⁶ Como inmunomoduladoras, las estatinas también pueden tener una acción beneficiosa en las enfermedades autoinmunes.⁴⁷ La inhibición de la prenilación de la proteína parece ser un mecanismo clave por el cual las estatinas alteran la función inmune.⁴⁰ Además, también se sugirió que las estatinas pueden directamente acoplar la función del antígeno-1 (LFA-1) de la beta 2 integrinas leucocitarias, lo cual resulta en una adherencia y estimulación reducida de los leucocitos.⁴⁸

El aumento del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en expresión molecular de clase II se produce en varias enfermedades autoinmunes. Las estatinas han mostrado que alteran la función de las células presentadoras de antígeno (APC) al inhibir la expresión del interferón- γ (INF- γ)-inducible del MHC de clase transactivador II (CIITA) y mediante la prevención de la maduración de citoquinas inducida por las CPAs.^{49,50} El MHC expresión de molécula de clase II también podría verse afectado por las estatinas a través del nivel de colesterol reducido y la integridad alterada de las balsas lípidas de la membrana celular, sin embargo este concepto aún debe ser verificado.^{51,52}

La reducción de la actividad de GTPasas inducida por estatinas puede alterar la formación de la sinapsis inmunológica entre las células T y las CPAs y disminuir la proliferación de células T. Además, las estatinas son capaces de modular la progresión de la enfermedad mediante la alteración del fenotipo de células T. Los resultados de los estudios difieren en cuanto a un cambio en el fenotipo de células T, desde Th1 a Th2, causando una fuerte atenuación de la respuesta inmune de tipo Th1 (IL-2, IL-12, INF- γ , TNF- α) y aumento de la secreción de citocinas tipo Th2 antiinflamatorias (IL-4, I-5, IL-10). Sin embargo, el hallazgo más consistente es una supresión beneficiosa de la respuesta Th1 de las células por las estatinas.⁴⁰

Las estatinas también pueden modular la respuesta inmune cambiando la expresión de los leucocitos y las moléculas de adhesión celular del endotelio (es decir,

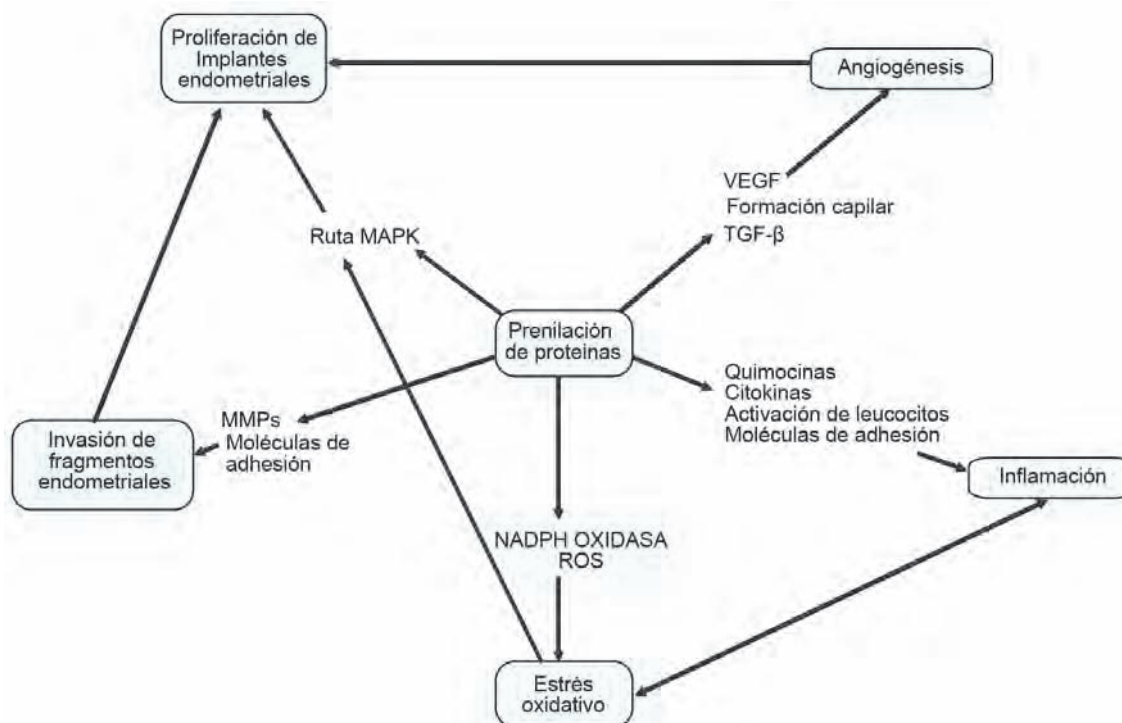


FIGURA 28-3: Mecanismos propuestos de las acciones de las estatinas en relación a la modificación de isoprenilación. (Factor de NADPH oxidasa, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; ROS, especies reactivas del oxígeno; MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos; MMP, metaloproteinasas meirix; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial; TGF- β , un tumor de crecimiento transformante- β).

ICAM, VCAM), así como reduciendo la extravasación de leucocitos y la infiltración del tejido objetivo. Además, la movilidad y la migración de leucocitos son afectadas.⁴⁰

Las estatinas también pueden tener un efecto significativo en el nivel de estrés oxidativo. Una amplia gama de células no fagocíticas producen aniones superóxido y otras especies reactivas del oxígeno (ROS) en respuesta a estímulos extracelulares como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o factor de crecimiento epidérmico (EGF).^{53,54} La vía del mevalonato puede afectar profundamente el estrés oxidativo en varias formas incluyendo: (i) la modulación de la síntesis de un antioxidante, la coenzima Q y (ii) los cambios relacionados con isoprenilación en la actividad de la oxidasa NADPH, una fuente importante de especies de oxígeno reactivo (ROS).

Los estudios sobre el músculo liso vascular, el músculo cardíaco y de células intersticiales ováricas de la teca confirmó el papel de las estatinas en la reducción de nivel de estrés oxidativo en asociación con la inhibición de la isoprenilación.^{8,55,56} Así, por ejemplo, Wassmann et al informaron que con atorvastatina se reduce el estrés oxidativo y que este efecto fue revertido por la adición de mevalonato, pero no el 25-hidroxicolesterol, lo cual indica la importancia de la isoprenilación en lugar de

la síntesis de colesterol en la regulación de estrés oxidativo.⁸ En otros experimentos en el músculo liso vascular, la inhibición de geranilgeranilación redujo el estrés oxidativo mediado de angiotensina II.⁵⁶ Las estatinas también disminuyeron el estrés oxidativo en el músculo liso coronario a través de mecanismos que implican la supresión de la fosfolipasa D (PLD) y la proteína quinasa C- α (PKC- α).⁵⁷ En términos generales, se desprende que el efecto neto de la inhibición de la vía del mevalonato es la reducción del estrés oxidativo.

In vitro, las estatinas tienen una pronunciada actividad antioxidante intrínseca: simvastatina fue la más efectiva como antioxidante radical antihydroxyl, mientras que la fluvastatina fue la más efectiva como antioxidante radical anti-peroxilo.⁹ *In vivo*, las estatinas han demostrado que tienen efectos potentes antioxidantes incluyendo la reducción de los niveles plasmáticos de nitrotirosina y clorotirosina.⁵⁸

Es probable que las acciones mencionadas anteriormente enumeradas de las estatinas puedan disminuir la inflamación y el estrés oxidativo asociado con la endometriosis. Además, habida cuenta de los aspectos autoinmunes de la endometriosis, las propiedades inmunomoduladoras de las estatinas también pueden tener efectos beneficiosos (**Figura 28-3**).

Estatinas: Efectos *in vivo* (Modelos de Roedores de Endometriosis)

A nuestro mejor conocimiento, hasta la fecha, sólo dos informes se han referido *in vivo* a los efectos de las estatinas sobre la endometriosis. El primer estudio fue publicado por Oktem et al⁵⁹ que presentaron los efectos anti-angiogénicos de atorvastatina sobre la endometriosis experimentalmente inducida en el modelo de rata. Las ratas Albinas Wistar recibieron implantes de endometrio en la cavidad peritoneal y se dividieron al azar en cuatro grupos tres semanas después. Los animales del grupo I recibieron 0.5 mg/kg / día de atorvastatina por vía oral (grupo de dosis bajas atorvastatina), el grupo II recibió 25 mg/kg / día de atorvastatina por vía oral (grupo de dosis alta de atorvastatina), el grupo III se le administró una dosis única de 1 mg/kg s.c. acetato de leuprolide (grupo agonista de GnRH) y el grupo IV no recibió medicación alguna (grupo control). Después de 21 días de tratamiento las ratas fueron sacrificadas y el tamaño del implante, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el nivel en el líquido peritoneal y la puntuación histológica fueron evaluados. Las áreas medias de los implantes eran más pequeñas y los niveles de VEGF en el líquido peritoneal fueron menores en los grupos II y III que los del grupo I y el grupo control ($P < 0,05$). Las áreas medias de los implantes se redujeron de 41.2 ± 13.9 a 22.7 ± 13.9 mm² en el grupo II ($P < 0.05$) y de 41.2 ± 18.1 a 13.1 ± 13.8 mm² en el grupo III ($P < 0.05$). En el grupo I el área media aumentó de 43.0 ± 12.7 a 50.5 ± 13.9 mm². Los autores concluyeron que la atorvastatina a dosis altas causa una regresión significativa de los implantes endometriósicos.

El segundo estudio evaluó los efectos de la simvastatina sobre un modelo de ratón desnudo de la endometriosis y el papel de la simvastatina en la modulación de la MMP-3.⁴² Las biopsias endometriales humanas de fase proliferativa se obtuvieron y se establecieron como cultivos de órganos. Para establecer la endometriosis en el ratón desnudo, los tejidos endometriales se mantuvieron en 1 nM de estradiol (E) durante 24 horas y posteriormente inyectados por vía intraperitoneal a ratones desnudos ovariectomizados. Los ratones fueron tratados con E (8 µg, implantes de cápsula silástica) y placebo o simvastatin (5 y 25 mg/kg/día) por sonda de 10 días comenzando 1 día después de la inyección de tejido. Los animales fueron entonces sacrificados y los implantes endometriales fueron evaluados. En los ratones tratados con simvastatina, una inhibición dosis-dependiente del número y el volumen de los implantes endometriales se observó.

Los resultados presentados son alentadores e indican que las estatinas pueden mantener la promesa como un nuevo tratamiento posible de la endometriosis. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los modelos de roedores de la endometriosis son sólo lejanamente relacionados con la endometriosis en los seres humanos, debido a las diferencias significativas en la anatomía y la fisiología reproductiva. Los roedores no son objeto de la menstruación y no desarrollan endometriosis espontánea. Además, estos modelos usan tejidos del endometrio sin componentes sanguíneos potencialmente importantes presentes en la menstruación retrógrada en los seres humanos.

Visión General

Resumen

La inhibición de la vía del mevalonato por las estatinas puede ejercer diversos efectos beneficiosos sobre la endometriosis como disminución de la proliferación del estroma endometrial, la angiogénesis, inflamación y estrés oxidativo. Estos datos experimentales sugieren que las estatinas solas o en combinación con otras opciones terapéuticas pueden mejorar los resultados clínicos y que podrían dificultar el inicio y progresión de la enfermedad.

Directrices para el Futuro

Si bien los efectos interesantes y prometedores de las estatinas se observaron en estudios *in vitro* y en roedores, se necesitan más investigaciones para determinar si las estatinas podrían ser útiles para la práctica clínica como tratamiento de la endometriosis. Este tipo de estudios puede requerir primero trabajar en un modelo de primates, como monos babuinos, y en última instancia, una realización de ensayos clínicos en mujeres con endometriosis. Estos ensayos no sólo tienen que determinar si las estatinas son eficaces, pero también identifican a los regímenes óptimos de tratamiento, incluida la duración, mínima dosis efectiva y la seguridad a largo plazo.

References

1. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. J Reprod Med 1999; 44:751-58
2. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod. 1991;6:544-49.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004 ;364:1789-99.
4. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002;955:183-98; discussion 19-200, 396-406.

5. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, Philips C, Zeng L, Lin S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/ p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 ;11;99:8301-05.
6. Mattingly RR, Gibbs RA, Menard RE, Reiners JJ, Jr. Potent suppression of proliferation of a10 vascular smooth muscle cells by combined treatment with lovastatin and 3-allylfarnesol, an inhibitor of protein farnesyltransferase. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 ;303:74-81.
7. Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2004;82 :1019-22.
8. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300-05.
9. Franzoni F, Quinones-Galvan A, Regoli F, Ferrannini E, Galetta F. A comparative study of the *in vitro* antioxidant activity of statins. *Int J Cardiol* 2003 ;90:317-21.
10. Porter KE, Naik J, Turner NA, Dickinson T, Thompson MM, London NJ. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration. *J Vasc Surg* 2002; 36:150-57.
11. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997;67: 1065-72.
12. Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;76:1115-22.
13. Giudice LC, Dsupin BA, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Irwin JC. The insulin-like growth factor system in human peritoneal fluid: its effects on endometrial stromal cells and its potential relevance to endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ;79:1284-93.
14. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21:155-64.
15. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 ;32:162-70.
16. Bruner-Tran KL, Eisenberg E, Yeaman GR, Anderson TA, McBean J, Osteen KG. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4782-91.
17. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.
18. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002 ;955:101-9; discussion 18, 396-406.
19. Murphy AA, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S. Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;83:2110-13.
20. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1999 ;72:129-34.
21. Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2000;74:313-18.
22. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2001; 75:785-90.
23. Ota H, Igarashi S, Sato N, Tanaka H, Tanaka T. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2002; 78:804-09.
24. Chishima F, Hayakawa S, Hirata Y, Nagai N, Kanaeda T, Tsubata K, et al. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 ;26:141-49.
25. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
26. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
27. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996;65:241-69.
28. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Bernini F, Fumagalli R, Paoletti R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Cardiol*. 1995 ;76:21A-28A.
29. Rombouts K, Kisanga E, Hellemans K, Wielant A, Schuppan D, Geerts A. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and protein synthesis by rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003;38:564-72.
30. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells *in vitro*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:47-48.
31. Izquierdo D, Foyouzi N, Kwintkiewicz J, Duleba AJ. Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis. *Fertil Steril* 2004;82: 1193-97.
32. Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;92:1049-55.
33. Choi JA, Park MT, Kang CM, Um HD, Bae S, Lee KH, et al. Opposite effects of Ha-Ras and Ki-Ras on radiation-induced apoptosis via differential activation of PI3K/ Akt and Rac/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Oncogene* 2004;23:9-20.
34. Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Hirata T, Harada M, et al. Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:306-11.

35. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006;75:107-11.
36. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, Bielecki R, Gotlieb L, Ryan E, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:257-62.
37. Sluijter JP, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Vascular remodeling and protease inhibition—bench to bedside. *Cardiovasc Res* 2006;69:595-603.
38. Porter KE, Turner NA. Statins for the prevention of vein graft stenosis: a role for inhibition of matrix metalloproteinase-9. *Biochem Soc Trans* 2002;30:120-26.
39. Mastroianni CM, Liuzzi GM. Matrix metalloproteinase dysregulation in HIV infection: implications for therapeutic strategies. *Trends Mol Med* 2007;13:449-59.
40. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;6:358-70.
41. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res* 2002;51:58-62.
42. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin inhibits development of experimental endometriosis; role of inhibition of MMP-3. . In: Taylor HS (Editors). SGI 55th Annual Meeting; March 26-29, 2008; San Diego: SAGE Publications; 26-29, 2008. p. 313A.
43. Skaletz-Rorowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:599-603.
44. Hindler K, Cleeland CS, Rivera E, Collard CD. The role of statins in cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:306-15.
45. Park HJ, Zhang Y, Georgescu SP, Johnson KL, Kong D, Galper JB. Human umbilical vein endothelial cells and human dermal microvascular endothelial cells offer new insights into the relationship between lipid metabolism and angiogenesis. *Stem Cell Rev* 2006;2:93-102.
46. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:1043-46.
47. Weber MS, Stuve O, Neuhaus O, Hartung HP, Zamvil SS. Spotlight on statins. *Int MS J* 2007;14:93-97.
48. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
49. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6: 1399-402.
50. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;172:85-93.
51. Kuipers HF, Biesta PJ, Groothuis TA, Neeffjes JJ, Mommaas AM, van den Elsen PJ. Statins affect cell-surface expression of major histocompatibility complex class II molecules by disrupting cholesterol-containing microdomains. *Hum Immunol* 2005;66:653-65.
52. Dunn SE, Youssef S, Goldstein MJ, Prod'homme T, Weber MS, Zamvil SS, et al. Isoprenoids determine Th1 / Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. *J Exp Med* 2006;203: 401-12.
53. Bae YS, Kang SW, Seo MS, Baines IC, Tekle E, Chock PB, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272:217-21.
54. Bae YS, Sung JY, Kim OS, Kim YJ, Hur KC, Kazlauskas A, et al. Platelet-derived growth factor-induced H(2)O(2) production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 2000;275:10527-31.
55. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003;108:1567-74.
56. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001;59: 646-54.
57. Yasunari K, Maeda K, Minami M, Yoshikawa J. HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:937-42.
58. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.
59. Oktem M, Esinler I, Eroglu D, Haberal N, Bayraktar N, Zeyneloglu HB. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod* 2007; 22:1474-80.

Capítulo 29

Inhibidores de Aromatasa para Endometriosis

Introducción

Este capítulo trata sobre la teoría y la evidencia disponible para el uso de la categoría de medicamentos llamados "inhibidores de la aromatasa" en el manejo de problemas de salud asociados con endometriosis. El capítulo está dirigido a los clínicos que tratan con las mujeres que padecen endometriosis. Por esa razón, se hará hincapié en los aspectos clínicos más que en teorías e hipótesis con un enfoque en las directrices prácticas para el uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la endometriosis.

La enzima aromatasa cataliza un paso de esteroidogénesis terminal que conduce a la síntesis de estrógenos, mediante la conversión de andrógenos en estrógenos en una vía unidireccional. Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación incluyen medicamentos que detienen la síntesis de estrógenos inhibiendo específicamente la enzima aromatasa. Los inhibidores de aromatasa han sido aprobados para las mujeres con cáncer de mama "posmenopáusico", un cáncer estrógeno-dependiente que se beneficiaría de la supresión de la síntesis de estrógenos. La endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente que a menudo se encuentra en las mujeres "premenopáusicas", quienes frecuentemente sufren de dolor e infertilidad asociada.

El trabajo pionero de Bulun¹⁻³ y otros investigadores confirma la expresión de aromatasa en los tejidos endometriósicos y destacó el papel significativo desempeñado por la síntesis de estrógenos locales en el progreso de la endometriosis. Habíamos informado sobre la efectividad de uno de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación en suprimir los niveles de estrógeno en mujeres "premenopáusicas",⁵⁻¹² lo cual sugiere que los inhibidores de la aromatasa también podrían ser una herramienta de éxito en el manejo de los trastornos

estrógeno-dependientes como la endometriosis, fuera de la indicación posmenopáusica tradicional.

Este capítulo tiene dos partes: la primera parte describe la teoría subyacente detrás del papel potencial de los inhibidores de la aromatasa en el manejo de la endometriosis, mientras que la segunda parte discute la evidencia disponible en la literatura para el éxito de tal aplicación clínica. Desde una perspectiva clínica, el dolor y la infertilidad, los dos temas predominantes de la salud asociado con la endometriosis serán los puntos clave para la discusión.

Vamos a tratar de contestar las siguientes preguntas:

- ¿Existe una hipótesis científica sólida para apoyar el uso de los inhibidores de la aromatasa en el manejo de la endometriosis?
- Cuál es la evidencia clínica existente que soporta esta aplicación novedosa?
- Hay alguna diferencia entre los distintos inhibidores de la aromatasa para dicha aplicación?
- Cuál es el régimen óptimo para manejar la endometriosis con inhibidores de la aromatasa?

Hipótesis Científica detrás del Uso de Inhibidores de Aromatasa para Endometriosis

Síntesis y Producción de Estrógenos

Los estrógenos son esteroides C-18 (contienen 18 átomos de carbono) que se caracterizan por la presencia de un anillo "aromático", con estradiol, el estrógeno más fuerte, que contiene un grupo "hidroxilo" en C-17, mientras que, estrona, un estrógeno mucho más débil, tiene un grupo "cetona" en la posición C-17.^{13,14} En las mujeres premenopáusicas, los ovarios son la principal fuente de producción de estrógeno, el estradiol principalmente, que

funciona como una hormona circulante para actuar en los tejidos distales de destino. Por otra parte, en mujeres posmenopáusicas, cuando los ovarios dejan de producir estrógeno, el estrógeno se produce en un número de sitios extragonadales de los esteroides (andrógenos) C-19 circulantes, un paso catalizado por la enzima aromatasa. El estrógeno producido en los tejidos extragonadales actúa a nivel local en estos sitios como un factor paracrino o incluso intracrino. Estos sitios incluyen las células mesenquimales de tejido adiposo, la mama, los osteoblastos y los condrocitos de los huesos, el endotelio vascular y las células del músculo liso de aorta, y de numerosas zonas en el cerebro. Así, los niveles circulantes de estrógenos en mujeres posmenopáusicas no son los impulsores de la acción de los estrógenos; estos son un desbordamiento de la producción local de los tejidos. Por lo tanto, los niveles circulantes reflejan más que regulan la acción del estrógeno en mujeres posmenopáusicas.

De modo interesante, el control de la producción de estrógenos locales se modula a través de los cambios de la aromatasa. Hay distintos promotores específicos de tejido de la aromatasa, cada uno de los cuales está regulado por diferentes factores hormonales y vías de señalización de segundo mensajero.¹⁵ La producción de estrógenos es más comúnmente considerada como un producto endocrino de las gónadas. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, hay muchos tejidos que expresan la enzima aromatasa, y así tienen la capacidad de sintetizar estrógenos a partir de los andrógenos circulantes. Una fuente no gonadal de estrógenos, en adición a su acción local, puede a veces contribuir significativamente al depósito circulante de estrógenos, por ejemplo, contribución de estrógeno del tejido adiposo. Hay una creciente evidencia

de que tanto en hombres como mujeres la producción de estrógenos extraglandulares a partir de los andrógenos es importante en la fisiología normal, así como en los estados fisiopatológicos.¹⁶

La expresión de aromatasa en el tejido adiposo y posiblemente en la piel principalmente responde por la formación extraglandular (periférica) de estrógeno y aumenta como una función del *peso corporal* y la *edad avanzada*. Los niveles suficientes de circulación del estrógeno biológicamente activo, el estradiol, se pueden producir como resultado de la aromatización extraglandular de la androstenediona a estrona que posteriormente es reducida al estradiol en los tejidos periféricos. Tal estradiol biológicamente activo puede activar varios trastornos reproductivos estrógeno-dependientes incluyendo la endometriosis, el sangrado uterino anormal, el cáncer y endohiperplasia.^{16,17}

Inhibidores de Aromatasa

El bloqueo de la producción de estrógeno al inhibir la enzima que cataliza las principales etapas de su síntesis de andrógenos (enzima aromatasa) es una modalidad emocionante de tratamiento para los trastornos estrógeno-dependientes. Este tipo de tratamiento ha estado en la aplicación clínica por más de medio siglo desde el desarrollo de la primera generación de inhibidores de la aromatasa tal como la aminoglutetimida. Sin embargo, las aplicaciones clínicas de los inhibidores de la aromatasa en el manejo de trastornos estrógeno-dependientes no habían logrado un éxito significativo hasta hace poco. Esto se debe a varios problemas surgidos con el uso clínico de las primeras generaciones de los inhibidores de la aromatasa. Esos problemas fueron superados con

Tabla 29-1 diferentes generaciones de inhibidores de aromatasa

Generación	Inhibidores de Aromatasa Noesteroideos	Inhibidores de aromatasa esteroideos (a veces llamados inhibidores suicidas de la enzima aromatasa)
	Trabajan temporalmente (reversible) inactivando la enzima aromatasa	Trabajan permanentemente inactivando la enzima aromatasa.
Primera Generación	Aminoglutetimida (Cytadren®)	N/A
Segunda Generación	Rogletimide Fadrozole	Formestane
Tercera Generación	Letrozole (Femara® 2.5 mg/tableta) Anastrozole (Arimidex® 1mg/tableta) Vorzole	Exemestane (Aromasin® 25 mg/tableta)

éxito en gran medida por el desarrollo de la tercera generación de inhibidores de la aromatasa. La **Tabla 29-1** resume las diferentes generaciones de los inhibidores de la aromatasa. La **Caja 29-1** resume los principales problemas asociados con las tempranas generaciones de los inhibidores de la aromatasa, mientras que la **Caja 29-2** resume las ventajas de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación.

Desarrollo de Inhibidores de Aromatasa

La ubicación de la síntesis de estrógenos catalizada por la aromatasa en el extremo de la cascada de esteroidogénesis hace este paso terminal un buen objetivo para un efecto de inhibición selectiva sin efecto significativo en la acumulación de sustrato. Varios inhibidores de aromatasa han sido desarrollados durante las últimas cinco décadas con los inhibidores de la aromatasa de tercera generación con licencia en la última década para suprimir síntesis de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama. Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación fueron desarrollados tras el fracaso clínico de las generaciones anteriores de los inhibidores de la aromatasa como se explica en las **Cajas 29-1 y 29-2**.

Caja 29-1 Problemas asociados con inhibidores de aromatasa de generación temprana

Farmacodinámica:

1. Baja potencia en inhibir la enzima aromatasa particularmente en mujeres premenopáusicas (muy baja potencia)
2. Ausencia de especificidad en inhibir la enzima aromatasa con inhibición significativa de otras enzimas esteroidogénicas llevando a adrenalectomía médica.

Farmacocinética:

1. No todos los miembros están disponibles oralmente (algunos requieren administración parenteral)
2. Biodisponibilidad variable después de administración oral
3. Vida media variable que cambia con el periodo de administración debido a inducción de su metabolismo

Clínica:

1. Pobremente tolerados en administración diaria con más de un tercio de pacientes abandonando tratamiento por efectos adversos
2. Efectos secundarios significativos relacionados con inhibidores de aromatasa (mareo, rash, náusea, anorexia, somnolencia) y a los esteroides (glucocorticoides)
3. Interacción con alcohol con potenciación significativa de su acción
4. Interacción significativa con otros medicamentos (coumarin y warfarina)
5. Necesidad de terapia para reemplazar debido a adrenalectomía médica
6. Carcinogénesis posible a largo plazo (al menos en animales)

Caja 29-2 ventajas de inhibidores de aromatasa de tercera generación

Ventajas Farmacodinámicas:

1. Potencia extrema en inhibir la enzima aromatasa (mil veces más de potencia de las de primera generación)
2. Muy específicas en inhibir la enzima aromatasa sin inhibición significativa de las otras enzimas esteroidogénicas
3. Ausencia de depleción de receptores de estrógenos

Ventajas Farmacocinéticas:

1. Administradas oralmente (además vaginal o rectal son posibles)
2. Casi 100% biodisponibilidad después de administración oral
3. Liberación del cuerpo rápida debido a vida media corta (8 horas aromasin a 45 horas femara y arimidex)
4. Ausencia de acumulación tisular de los medicamentos o sus metabolitos
5. No metabolitos significativos activos

Ventajas Clínicas:

1. Bien tolerado en la administración diaria de hasta varios años (en las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama) con pocos efectos adversos
2. Pocos efectos secundarios leves
3. Muy seguros, sin contraindicaciones importantes
4. La ausencia de interacciones significativas con otros medicamentos
5. Muy amplio margen de seguridad (dosis tóxica es de varios miles de veces mayor que la recomendada dosis terapéutica eficaz)
6. Relativamente barato

Tercera Generación de Inhibidores de Aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación bloquean los estrógenos de síntesis de manera efectiva sin ejercer efectos sobre otras vías esteroidogénicas y han sido anunciados como un "triumfo de la oncología traslacional." Este grupo incluye a los no esteroideos letrozol (Femara®) y anastrozol (Arimidex®), y el exemestano esteroideo (Aromasin®). Estos inhibidores de la aromatasa están disponibles actualmente para uso clínico en forma de comprimidos orales. Han sido aprobados para la supresión de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.¹⁸

Estructura: Los inhibidores de la aromatasa no esteroideos de tercera generación son derivados de triazol que contienen nitrógeno y que unen al hierro en la fracción hemo de la enzima aromatasa ocasionando la inhibición reversible.¹⁹

Potencia: La inhibición de la aromatasa y la supresión de estradiol muestran una buena correlación y son consistentemente significativamente más altas (más de mil veces) para los inhibidores de la aromatasa de tercera

generación en comparación con la primera generación y los inhibidores de segunda generación de la aromatasa.²⁰ En experimentos del sistema de aromatasa libre de células (microsomos de placenta humana), el letrozol ha sido encontrado equipotente al anastrozol en la inhibición de la enzima aromatasa. Sin embargo, el letrozol resultó ser 10-30 veces más potente que el anastrozol en la aromatasa inhibitoria intracelular en células "intactas" de roedores, los fibroblastos adiposos humanos y líneas celulares de cáncer humano.²¹ En comparación con otros inhibidores de la aromatasa, letrozol ha demostrado consistentemente mayor potencia.^{22,23}

Selectividad: Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación son altamente selectivos por la enzima aromatasa y, a diferencia de la primera y segunda generación de inhibidores de la aromatasa, no afectan los glucocorticoides, los mineralocorticoides o la secreción de tiroxina. Las pruebas *in vivo* de estimulación de hormona corticotropina (ACTH) en ratas mostraron que el letrozole no tuvo efecto significativo en los niveles de aldosterona o corticosterona, incluso a dosis de 1,000 veces mayor que la requerida para la inhibición de la aromatasa.²⁴ La gran mayoría de las pacientes tratadas con letrozol tienen una respuesta normal a ACTH sintéticas.²⁵

Farmacocinética: La tercera generación de inhibidores de la aromatasa disfruta de varias ventajas farmacocinéticas que los hacen convenientes para la práctica clínica. Esto incluye casi 100% de absorción tras la administración oral con un gran volumen aparente de distribución debido a una extensa distribución a varios tejidos corporales. La vida media terminal suele ser alrededor de dos días con concentraciones en estado estacionario alcanzados usualmente en menos de una semana de administración diaria. Tal estado de equilibrio se mantiene durante largos períodos sin evidencia de acumulación de drogas.²⁶

Otra gran ventaja que los farmacocinéticos de inhibidores de la aromatasa de tercera generación tienen sobre la aminoglutetimida, un inhibidor de la aromatasa de primera generación, es la ausencia de interacciones de fármacos significativas, excepto cuando se combina con el tamoxifeno como el caso de letrozol. Su concentración plasmática se reduce entre un 35% y 40% cuando se combina con el tamoxifeno.²⁷ Sin embargo, la insuficiencia hepática puede incrementar la vida media terminal.²⁶

Existe una diferencia en la respuesta a los inhibidores de aromatasa individuales?

Esta es una pregunta importante que es difícil de contestar, porque los inhibidores de la aromatasa de tercera generación suprimen la síntesis de estrógenos lo sufici-

entemente fuerte para derribar los niveles de estrógenos por debajo de los límites de detección de las pruebas hormonales disponibles en la actualidad.²⁸ Sin embargo, en un estudio cruzado entre anastrozol y letrozol, este último resultó ser el inhibidor más potente de la aromatización del cuerpo, y estrógeno plasmático.²⁹ En un estudio reciente, el mismo grupo registró una supresión más potente de los estrógenos de tejido con letrozol en comparación con los resultados anteriores con anastrozol, sin gran variabilidad interindividual.³⁰ Sin embargo, si tal diferencia de potencia de los estrógenos se traduce en la supresión de las diferencias clínicas, sigue siendo un tema de controversia y espera los estudios futuros.

Acciones inhibitorias no-aromatasa de Inhibidores de Aromatasa de Tercera Generación

La presencia de otros mecanismos de acción para los inhibidores de aromatasa que no dependen de la inhibición de la enzima aromatasa y la supresión de la síntesis de estrógenos ha sido sugerida. Una sugerencia procede de un modelo tridimensional de matriz de fibrina para el estudio *in vitro* del crecimiento de explantes endometriales. En este modelo, el letrozol resultó tener un efecto estimulante sobre el crecimiento del endometrio humano normal y no una supresión de la proliferación y la angiogénesis como cabría esperar de la inhibición de la aromatasa y la supresión de estrógenos.³¹ Los autores sugieren un posible mecanismo aunque un efecto sobre el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), conocido por ser sintetizado localmente en el endometrio. Las tres isoformas de IGF-1 se expresan en el endometrio eutópico y en endometriomas.³² Además, el endometrio humano se sabe que tiene receptores de alta afinidad para IGF-1,³³ y la actividad proliferativa de las células del útero pueden ser reglamentada por IGF-1.³⁴ Estas especulaciones de un efecto endometrial directo del letrozol u otros miembros de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación están aún sin confirmar y esperan nuevos estudios.

Diferencias entre Inhibidores de Aromatasa

Potencia de diferentes inhibidores de aromatasa de tercera generación

Por lo general, hay una correlación entre la eficacia *in vitro* e *in vivo* de los inhibidores de la aromatasa. Sin embargo, las mediciones *in vivo* de la eficacia de un inhibidor de la aromatasa dependen de otros factores importantes, como por ejemplo el metabolismo de fármacos, e.g. la vida media terminal y la distribución de tejidos. Esto puede resultar en una diferencia significativa entre lo que se ve en los experimentos *in vitro* y los efectos *in vivo*.³⁵ Un ejemplo claro son los inhibidores de la aromatasa

de segunda generación, los cuales *in vivo* demostraron una eficacia bioquímica superior en comparación con los inhibidores de tercera generación, pero *in vivo* demostraron una supresión significativamente más baja de estrógenos plasmáticos, lo cual se tradujo en una eficacia clínica inferior.³⁶

Respecto al letrozol, se encontró que tiene una mayor potencia (tanto *in vivo* como *in vitro*) que todos los otros inhibidores de la aromatasa, como anastrozol, exemestano, formestano y aminoglutetimida. Además, el letrozol produjo una inhibición casi completa de la aromatasa en los tejidos periféricos y se asoció con una mayor supresión de estrógeno que otros inhibidores de la aromatasa.³⁷

Efectos Adversos Asociados con Inhibidores de Aromatasa de Tercera Generación

Casi todos los datos disponibles sobre los efectos secundarios y reacciones adversas asociadas con la tercera generación de inhibidores de la aromatasa provienen de ensayos clínicos con mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En general, la tercera generación de inhibidores de la aromatasa se ha encontrado muy bien tolerada con pocos efectos secundarios significativos y una baja tasa de interrupción debida a reacciones adversas. Si este es el caso de una población tan vulnerable de edad avanzada (las mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado), el uso de inhibidores de la tercera generación de la aromatasa en las mujeres premenopáusicas, durante la edad reproductiva, se espera que sea muy bien tolerado. Al considerar los efectos secundarios y reacciones adversas asociadas a la tercera generación de inhibidores de la aromatasa debemos considerar dos grupos de problemas:

Primero: los problemas relacionados con los medicamentos propios en lugar de la acción de sus estrógenos. No se conocen efectos secundarios graves observados con inhibidores de aromatasa de la tercera generación que no sean las leves no específicas, tales como dolores de cabeza y síntomas gastrointestinales. La artralgia es un problema interesante que se ha visto con mayor frecuencia con el tratamiento de inhibidores de la aromatasa de tercera generación y se discutirá más adelante. Segundo: los problemas relacionados a la privación de estrógenos debido a la supresión de la síntesis de estrógenos. Entre ellos se incluyen los síntomas menopáusicos como los sofocos y la sequedad vaginal, así como los efectos a largo plazo de la privación estrogénica sobre todo en los huesos y el perfil lipídico.³⁸

La siguiente es una breve discusión de algunos efectos adversos significativos asociados con el uso de inhi-

bidores de la aromatasa. Es importante reiterar aquí que la mayoría de los efectos adversos asociados con el uso a largo plazo de los inhibidores de aromatasa de la tercera generación administrado diariamente durante varios años en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.

Artralgia: Un efecto secundario importante único que se ha encontrado asociado con inhibidores de la tercera generación de la aromatasa es el dolor en las articulaciones (artralgia), que parece ser bastante frecuente y visto con más frecuencia que con el uso de tamoxifeno. En algunos casos, la artralgia fue lo suficientemente grave para ser una razón para la interrupción del tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Los posibles mecanismos de la artralgia asociada al inhibidor de la aromatasa aún no están claros. Las opciones de tratamiento para la artralgia incluyendo los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son actualmente insuficientes. Altas dosis de vitamina D y las nuevas terapias dirigidas a inhibir la pérdida ósea están siendo investigadas.³⁹

Efectos sobre el hueso: Se encontró que los inhibidores de la aromatasa de tercera generación aumentan el recambio óseo y provocan la pérdida de hueso en particular en los sitios ricos en hueso trabecular. En estos sitios, la pérdida ósea promedió 1.3% anual que lleva a un aumento en la incidencia de fracturas en comparación a la observada durante el uso de tamoxifeno. Tales efectos adversos del hueso fueron encontrados más en mujeres más jóvenes, con tasas de pérdida ósea promedio de 7.8% por año de uso diario. Para reducir la severidad de la pérdida ósea, la osteoporosis y el riesgo de fractura, los ensayos clínicos aleatorios en mujeres posmenopáusicas encontraron que los bifosfonatos reducen significativamente la pérdida ósea causada por tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Este tratamiento, junto con un estilo de vida saludable y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D son actualmente los tratamientos de elección para la prevención de pérdida del hueso.⁴⁰ Sin embargo, para las mujeres jóvenes en edad reproductiva, el uso de los bifosfonatos debe evitarse en aquellas que siguen deseando la fecundidad. El estrógeno como complemento (add-back) es una opción más atractiva para prevenir la pérdida ósea asociada con el uso a largo plazo de inhibidores de la aromatasa en mujeres jóvenes.

Efectos sobre los lípidos sanguíneos: Existen preocupaciones sobre el aumento de los riesgos cardiovasculares de la privación de estrógenos causada por los inhibidores de la aromatasa, a través de efectos adversos sobre los lípidos sanguíneos. Las preocupaciones acerca de los cambios

de lípidos negativos asociados con los inhibidores de la aromatasa que podrían aumentar los eventos cardiovasculares adversos aún no están claros. La información disponible sobre los efectos de los inhibidores de la tercera generación de la aromatasa en los lípidos séricos se limita a los estudios a corto plazo que encontraron efectos diferentes ejercidos por diferentes inhibidores de la aromatasa. Se sugirió que el exemestano tiene poco o posiblemente un leve efecto beneficioso sobre los lípidos séricos. Esto podría ser debido a su naturaleza de esteroides, mientras que el anastrozol parece tener posiblemente poco efecto adverso; se sugirió que letrozol tiene un efecto perjudicial. Sin embargo, los datos son limitados y estudios a largo plazo siguen siendo necesarios.⁴⁰

Enzima Aromatasa en Tejidos Endometriósicos

Niveles significativos de actividad de enzima aromatasa y de expresión se han detectado en el componente de las células estromales de la endometriosis.¹ Además, se ha encontrado que el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis contiene pequeños pero importantes niveles de actividad y de expresión de la enzima de aromatasa. Los autores sugieren que después de la menstruación retrógrada seguida de la implantación de este tejido intrínsecamente anormal (células de endometrio eutópico) en las superficies peritoneales, la expresión y la actividad de la enzima aromatasa se amplifican.^{1,2}

Hay promotores específicos de tejido que potencian la expresión de la enzima aromatasa. Los tejidos extraováricos endometriósicos y las células ováricas de endometrioma utilizan casi exclusivamente el promotor II que es el promotor proximal que responde a la prostaglandina E2 (PGE2) y al monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), para la expresión de la aromatasa *in vivo*.^{2,3} Otras anomalías moleculares se han demostrado, como la presencia de niveles significativos de StAR, además de la actividad de la aromatasa, en ambos endometrios ectópico y eutópico de pacientes con endometriosis. La prostaglandina E2 es un potente inductor de ambos StAR y la aromatasa en las células del estroma endometriósico. Además, un factor de transcripción, el factor de esteroidogénica 1, se expresa también en forma aberrante y se une a los promotores esteroidogénicos en los tejidos endometriósicos. El factor esteroidogénico 1 media la PGE2-cAMP dependiente de la co-activación de múltiples genes esteroidogénicos, sobre todo StAR y aromatasa.³

La enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) que cataliza la conversión del ácido araquidónico a PGE2 es significativamente sobre regulada en las células del estroma de los tejidos endometriósicos y el endometrio de las mujeres

con endometriosis.^{41,42} El estradiol es un potente estimulador de la COX-2 en las células endoteliales del útero, el cual puede crear un círculo vicioso de retroalimentación positiva que conlleva StAR y la expresión de la aromatasa. El aumento de la síntesis de E2 estimula la COX-2 que conduce a la síntesis de PGE2, la cual a su vez promueve la expresión y actividad de la StAR y de la aromatasa, llevando así a la formación adicional de estrógeno.

Inhibidores de Aromatasa en Mujeres Premenopáusicas

Como se indicó anteriormente, la endometriosis es encontrada con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva. El uso de inhibidores de la aromatasa para suprimir la producción de estrógeno en mujeres en edad reproductiva tiene dos problemas importantes debido a la presencia de los ovarios funcionales:

Primero: Se sabe que la expresión y potencia de Aromatasa en el funcionamiento de los ovarios (principalmente las células de la granulosa) es mucho mayor en comparación con las mujeres posmenopáusicas.

Segundo: En respuesta a la privación de estrógeno por la inhibición de la aromatasa, las gonadotropinas endógenas salen y conducen a la estimulación de la síntesis *de novo* de la aromatasa en los ovarios. Esto llevará a escapar del efecto inhibitorio de la aromatasa en la síntesis de estrógenos. Además, se pueden desarrollar los quistes foliculares.

En contraste con el cerebro, el tejido endometriósico o el tejido adiposo, hay niveles abrumadores de expresión de aromatasa en los ovarios de las mujeres premenopáusicas (células de la granulosa de los folículos en crecimiento, en particular el folículo de Graaf). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la aromatasa en mujeres premenopáusicas inhiban la actividad de la aromatasa en los tejidos periféricos como el cerebro, la endometriosis, y los tejidos adiposos totalmente. Por otro lado, sólo el bloqueo parcial de actividad de la aromatasa se puede esperar en el ovario.⁴³ Por lo tanto, dosis mayores de los inhibidores de la aromatasa se requieren en las mujeres premenopáusicas que las aplicadas con éxito en mujeres posmenopáusicas para lograr inhibición total comparable de aromatasa de cuerpo.

Como se mencionó anteriormente, el aumento compensatorio en las gonadotropinas endógenas, sobre todo la FSH lleva a la síntesis *de novo* de la aromatasa que superará el efecto inhibitorio sobre la producción de estrógenos por los inhibidores de la aromatasa en mujeres premenopáusicas. Por tal razón, en mujeres premenopáusicas que usan un inhibidor de la aromatasa

"solo" no sería eficaz en la inhibición de la producción de estrógeno, y se requiere otro agente para evitar el aumento de las gonadotropinas endógenas. Los análogos de la GnRH (agonistas o antagonistas de GnRH), así como los esteroides exógenos del sexo, tienen que ser agentes eficaces en el bloqueo de la subida endógena en las gonadotropinas asociadas con la administración de inhibidores de la aromatasa.

Cuando los inhibidores de aromatasa se utilizaron solo en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, tanto la falta de una reducción significativa de los niveles de estrógeno como niveles elevados de gonadotropinas se observaron.⁴⁴⁻⁴⁶ Esto fue cierto incluso con el uso de los niveles supraterapéuticos de formestano.⁴⁷ Sin embargo, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación suprimieron las concentraciones plasmáticas de estradiol de manera más eficiente, a pesar de una supresión casi completa no se pudo lograr como es el caso en las mujeres posmenopáusicas.⁴⁸ Cuando el aumento de las gonadotropinas endógenas se impidió (por agonista de la GnRH), los inhibidores de la aromatasa se encontraron eficaces en la supresión de las concentraciones de estrógenos circulantes a niveles comparables a los alcanzados en las mujeres posmenopáusicas.⁴⁹

Evidencia para el Éxito de Inhibidores de Aromatasa para el Tratamiento de Endometriosis

No es en el ámbito de aplicación de este capítulo discutir el tratamiento médico de la endometriosis. En cambio, el papel de los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis y la infertilidad será el tema central de discusión.

Inhibidores de Aromatasa de Mujeres Postmenopáusicas con Endometriosis

A nuestro conocimiento, el primer caso en la literatura que reportó el uso de un inhibidor de la aromatasa en el tratamiento de la endometriosis fue en una mujer posmenopáusica. La paciente tenía una severa endometriosis recurrente y fue operada con anterioridad en tres ocasiones, incluyendo una ooforectomía bilateral y una resección de la endometriosis. La paciente tenía un tumor polipoide de 3 cm en la vagina y dolor intenso. Ella continuó sufriendo de dolor asociado a la endometriosis, aún después de someterse a un tratamiento definitivo en la forma de histerectomía total con salpingooforectomía bilateral.

Es evidente que, con la extirpación de ambos ovarios, o sea la principal fuente de producción de estrógenos,

no habría papel para uso de agonistas de GnRH. El tratamiento con progesterona durante 4 meses no tuvo éxito. Los autores pensaron que la producción periférica y local de estrógenos fue la causa subyacente para la activación de sus lesiones de endometriosis. El uso del inhibidor de la aromatasa, anastrozol, tuvo éxito en aliviar el dolor de la mujer e inducir la regresión de las lesiones de endometriosis. Después de 9 meses de tratamiento con anastrozol, la lesión de endometriosis se redujo a una cicatriz, y ella no tenía ningún dolor.⁵⁰ En otro informe de Fatemi et al, una mujer de 55 años de edad, tuvo una laparotomía por obstrucción intestinal subaguda causada por la endometriosis. Después de la cirugía, una masa de 4 a 8 cm se encontró en el tabique recto-vaginal. Fue tratada con el inhibidor de la aromatasa, letrozol. Después de 1 año de tratamiento, no tenía dolor y la masa se había reducido a 1 cm.⁵¹

Es importante reiterar que la endometriosis es principalmente una enfermedad de la mujer en el grupo de edad reproductiva y que las mujeres posmenopáusicas con endometriosis constituyen una pequeña fracción de las mujeres que sufren de dolor asociada a la endometriosis.

Una reciente revisión de la literatura disponible sobre la endometriosis posmenopáusica encontró informes de 32 casos en Medline. Los ovarios fueron el sitio más usualmente reportado de la endometriosis posmenopáusica. El riesgo de ambos, la recurrencia y la ocurrencia *de novo* de la endometriosis era mayor en mujeres con terapia de reemplazo hormonal, en particular, el estrógeno solamente. Los autores recomendaron que a pesar de la rareza de la endometriosis en las mujeres posmenopáusicas, es importante ser conscientes de esta posibilidad, así como el riesgo de cáncer de ovario que se cree que esta alrededor del 1%. Por esa razón, el tratamiento primario debe ser quirúrgico mientras que el tratamiento médico, incluyendo inhibidores de la aromatasa se debe considerar de manera individual con seguimiento muy de cerca.⁵²

Inhibidores de Aromatasa para Mujeres Premenopáusicas con Endometriosis

Dolor asociado a la Endometriosis

Desafortunadamente, muchas mujeres con dolor pélvico crónico asociada a endometriosis son refractarias a los tratamientos médicos disponibles en la actualidad que tienen como objetivo la creación de un estado de pseudoembarazo hipoestrogénico, por ejemplo, las píldoras anticonceptivas, Provera Depot, progestágenos orales y análogos de la GnRH.⁵³⁻⁵⁵ Además, efectos secundarios significativos pueden motivar a las pacientes a rechazar un tratamiento potencialmente eficaz, como el danazol

Tabla 29-2: Resumen de los informes sobre el uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de dolor de la endometriosis asociada en mujeres premenopáusicas

Estudio (año)	Diseño del estudio	Inhibidor de la aromatasa usado	Dosis	duración del tratamiento (meses)	Coadyuvante para suprimir el aumento de las gonadotropinas endógenas	Número de mujeres	Referencia
2004	No aleatorios	Letrozole	2.5 mg/día	6	Norethindrone 2.5 mg/día	10	Ailawadi et al ⁶⁸
2004	Reporte de un caso	Letrozole	2.5 mg/día	3	El paciente había ooforectomía bilateral	1	Razzi y Fava ⁶⁹
2004	Reporte de un caso	Anastrozole	1 mg/día	6	Prometrium 200 mg/día	2	Shippen y West ⁷⁰
2004	Randomized trial Vs. GnRH agonist alone	Anastrozole	1 mg/día	6	GnRH agonist, goserlin 3.6 mg	97	Soysal et al ⁷¹
2005	No aleatorios	Anastrozole	0.25 mg/día (vaginally)	6	No informó	10	Hefler et al ⁷²
2005	Series de casos	Anastrozole	1 mg/día	6	Las píldoras anticonceptivas orales (Etinilestradiol 20 microgramos y Levonorgestrel 0.1 mg)	15	Amsterdam et al ⁷³
2007	Reporte de un caso	Exemestane después Letrozole	Letrozole 2.5 mg/día	Menos de 3 meses	El paciente había ya ooforectomía bilateral	1	Mousa et al ⁷⁴
2007	Series de casos	Letrozole	2.5 mg/día	Alrededor de 3	Desogestrel 0.075 mg	12	Remorgida et al ⁷⁵
2009	Series de casos	-Letrozole for 4 patients -Anastrozole for one patient	-Letrozole 2.5 mg/día -Anastrozole 1 mg/día	6	No se han reportado	4	Verma y Konje ⁷⁶

por ejemplo, ya que el fármaco puede tener cierta actividad androgénica.⁵⁶ Por otra parte, la escisión quirúrgica conservadora de la endometriosis suele proporcionar alivio significativo del dolor. Sin embargo, el grado y la duración del alivio del dolor después del tratamiento quirúrgico varían ampliamente entre las pacientes. Los resultados de la cirugía depende de muchos factores incluyendo la experiencia del cirujano, el historial de tratamiento anterior y el uso de tratamiento médico adyuvante.⁵⁷⁻⁶⁰ La recurrencia del dolor asociado a la endometriosis, lamentablemente ocurre en una buena proporción de las mujeres después de los tratamientos médicos y/o quirúrgicos. El último recurso en muchos de estos casos es el tratamiento definitivo de histerectomía total y salpingooforectomía bilateral. Incluso después de este tratamiento definitivo, el dolor pélvico se ha reportado en 3-17% de las mujeres dentro de un año después de la cirugía.⁶¹ Por estas razones, continúa la búsqueda de tratamientos más eficaces, especialmente para las mujeres que no responden a las modalidades de tratamiento disponibles actualmente. Como se explicó anteriormente, la justificación del uso de inhibidores de la aromatasa es científicamente creíble, puesto que la supresión de la producción continua de estrógenos locales en los implantes

endometriósicos deben hacer estas lesiones inactivas. La producción de estrógeno local en la endometriosis no sería suprimida por los tratamientos actualmente disponibles, como los análogos de GnRH.⁶²⁻⁶⁴ La **Tabla 29-2** resume los estudios clínicos que han reportado el uso de inhibidores de la aromatasa para el dolor asociado a la endometriosis.

En casi todos esos estudios, uno de dos inhibidores de la aromatasa que pertenece a la tercera generación (anastrozol o letrozol) se ha utilizado. Altas dosis de calcio y vitamina D han sido siempre administradas a las pacientes durante el tratamiento con los inhibidores de aromatasa para reducir al mínimo el riesgo de pérdida ósea, sobre todo cuando la larga duración del tratamiento es considerada. El concepto de add-back o uso complementario de los estrógenos exógenos parece ser uno excitante de que puede reducir los efectos secundarios, sin reducir la eficacia del alivio del dolor. Sin embargo, no hay muchos datos en la literatura para probar este concepto. Casi todas las pacientes que usaron un inhibidor de la aromatasa son las que no respondieron a otras modalidades de tratamiento disponibles actualmente. En la mayoría de esos estudios, la respuesta a inhibidores de la aromatasa ha sido muy alentadora con mejoría significativa del dolor.

Un efecto adverso que se ha reportado con inhibidores de la aromatasas para el tratamiento de la endometriosis usado en mujeres premenopáusicas fue la formación de quistes ováricos. De modo interesante, un alivio significativo del dolor se produjo a pesar de la formación de los quistes.⁶⁵ La formación de quistes ováricos parecía ser el resultado de la supresión inadecuada del aumento en las gonadotropinas endógenas inducida por la retirada de la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y/o de la hipófisis. Hemos propuesto otro mecanismo interesante a través de efectos mediados por los estrógenos a nivel de las células de la pituitaria anterior involucradas con el sistema local de activina-inhibina-follistatin. Este sistema es responsable de una modulación de estrógeno selectivo de la producción de la FSH (pero no LH) por la pituitaria anterior que es independiente de la GnRH.⁶⁶

El uso de un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de otros problemas asociados a la endometriosis como adherencias, se ha intentado pero sin éxito. En un reciente informe, anastrozol no mostro éxito para el tratamiento de la endometriosis que causa la obstrucción ureteral llevando así a la hidronefrosis. Un período de quince meses de tratamiento con anastrozol (1 mg/día) no mejoró la función renal, y la intervención quirúrgica fue requerida para aliviar la presión sobre los riñones.⁶⁷

Infertilidad Asociada a la Endometriosis

El tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis está fuera del alcance de este capítulo, y se discute en otra parte. Aquí, se discute el papel particular de los inhibidores de aromatasas ayudando a mujeres infértiles a lograr un embarazo. Existen diferentes teorías para explicar la infertilidad asociada a la endometriosis como la disfunción ovulatoria, problemas con la interacción entre los espermatozoides y ovocitos, y la disfunción del endometrio así como la interferencia con la motilidad tubárica o la permeabilidad causada por adherencias pélvicas. Se considera que los inhibidores de aromatasas tienen las siguientes funciones en la infertilidad asociada a la endometriosis:

1. Supresión de las lesiones de endometriosis
2. Agentes de estimulación ovárica

1. Supresión de las lesiones de endometriosis: Como se mencionó anteriormente, hay pruebas para el éxito de los inhibidores de la aromatasas en la supresión de la endometriosis y el alivio del dolor asociado a la endometriosis. El hecho de si la supresión de la endometriosis antes del tratamiento de la infertilidad mejora el pronóstico de dicho tratamiento o no sigue siendo controversial. Un informe reciente encontró

que la combinación de una regulación decreciente por un inhibidor de la aromatasas y un agonista de la GnRH da lugar a resultados favorables en FIV-TE en mujeres con "endometriomas". En este estudio, 20 mujeres recibieron el inhibidor de la aromatasas anastrozol 1 mg al día durante 10 semanas con agonista depot de la GnRH (tres dosis de 3.6 mg de goserelina cada 4 semanas). Durante la regulación decreciente del combinado mencionado, el volumen del "endometrioma" y el nivel de CA125 sérico disminuyeron por 29% (3-39%) y 61% (27-74%), respectivamente. La estimulación ovárica se inició el día 70, como consecuencia de la regulación decreciente combinada. En el ciclo FIV/ICSI, el número de ovocitos recuperados fue de 7.5 (6.0-10.0) y la tasa de fertilización fue de 78% (38-100%). Nueve pacientes (45%) concibieron, cinco (25%) tuvieron un embarazo clínico y tres (15%) dieron a luz niños sanos (dos únicos y una doble). A pesar del resultado favorable con respecto a la regresión significativa de endometriomas y la reducción de los niveles de CA125, así como los resultados aceptables FIV-TE, el estudio sufrió de inconvenientes importantes, a saber, el pequeño tamaño muestral y la falta de un grupo de control.

2. **Agentes de estimulación ovárica:** Hasta donde sabemos, no existen estudios en la literatura que hayan mirado a los inhibidores de la aromatasas como agentes exclusivos de estimulación ovárica en mujeres con endometriosis. Después que informamos sobre el éxito de un inhibidor de la aromatasas en la estimulación ovárica, varios otros investigadores confirmaron nuestras observaciones. En esos estudios, las mujeres con infertilidad asociada a la endometriosis fueron incluidas entre mujeres con otros factores de infertilidad, pero no se analizaron por separado.

Además del evidente valor asociado con bajos niveles de estrógeno alcanzados durante la estimulación ovárica con inhibidores de la aromatasas que podrían ser de beneficio en una enfermedad estrógeno dependiente como la endometriosis, proponemos otro mecanismo interesante. El receptor de estrógeno del subtipo beta ($ER\beta$) es el receptor de estrógenos predominantemente expresado en los tejidos endometriósicos.⁸¹ Contrario al receptor de estrógeno del subtipo alfa ($ER\alpha$) que es sobre regulado en la presencia de bajos niveles de estrógeno, el $ER\beta$ está regulado en el ambiente estrogénico bajo.⁸² Los niveles de estrógeno bajos y el ambiente hipo-estrogénico local esperado con el uso inhibidor de la aromatasas durante la estimulación ovárica podrían ayudar a la supresión de la endometriosis través de un efecto mediado por $ER\beta$ regulados a la baja.

El agente de ovulación oral más utilizado, el citrato de clomifeno, tiene un efecto agonista sobre el ER β . Además, los altos niveles circulantes de estradiol asociados con el tratamiento con citrato de clomifeno deben sobre regular la ERB. De interés histórico, la literatura antigua se remonta al descubrimiento y el uso temprano de citrato de clomifeno en la práctica clínica recomendada en contra del uso del citrato de clomifeno en mujeres con endometriosis. En particular, la presencia de endometriomas se sugirió como una contraindicación para el uso de citrato de clomifeno como agente de estimulación ovárica.⁸³ Un interesante estudio⁸⁴ encontró endometriosis en un gran número de mujeres (alrededor de dos tercios) que habían sido tratadas por el citrato de clomifeno durante varios ciclos sin lograr el embarazo. Más recientemente, reportamos el tratamiento con clomifeno para reducir significativamente las probabilidades de embarazo en mujeres con endometriosis en comparación con el coito programado, sin el tratamiento con citrato de clomifeno. En una cohorte de 271 mujeres con endometriosis diagnosticada quirúrgicamente, después de la cirugía conservadora de endometriosis, a las mujeres se les dieron la posibilidad de juzgar por sí mismas con el coito programado o recepción de estimulación de ovario con citrato de clomifeno. Un total de 193 parejas optaron por coito programado sin necesidad de intervención, mientras que 78 prefirió tratar la estimulación ovárica con clomifeno y coito programado. Después de controlar para el estadio de la endometriosis, la edad y la duración de la infertilidad, el tratamiento de citrato de clomifeno se asoció con una tasa de gestación clínica significativamente menor en comparación con el embarazo espontáneo alcanzado por el coito programado sin estimulación ovárica.⁸⁵ Además, el papel beneficioso de la estimulación ovárica de clomifeno en infertilidad ovulatoria, en particular la infertilidad inexplicada, se encontró mínimo y se ha puesto en duda.⁸⁶ Esto podría ser simplemente porque muchas mujeres con infertilidad sin causa aparente pueden tener una endometriosis subyacente sin diagnosticar, especialmente con la reciente tendencia hacia un uso menos frecuente de la laparoscopia diagnóstica en la evaluación de factores de infertilidad.

Inhibidores de Aromatasa para Prevenir el Flare up o Estimulación Asociada con Agonista de GnRH

Un importante beneficio potencial de los inhibidores de la aromatasa en el manejo de la endometriosis es evitar un flare o estimulación elevada de estrógenos asociada con la iniciación de tratamiento con agonistas de GnRH. Como se explicó anteriormente, el hipoestrogenismo inducido por el agonista de GnRH es un tratamiento eficaz para

el dolor asociada a la endometriosis y otros trastornos dependientes de los estrógenos, por ejemplo, leiomiomas. Sin embargo, un problema asociado con tratamiento agonista de GnRH es el flare o estimulación inicial de gonadotropinas endógenas con el consiguiente aumento en la secreción de estradiol por los ovarios y la elevación de los niveles de estradiol circulante. Esta estimulación especial de estrógenos suele durar cerca de una semana antes de lograr la supresión completa de la hipófisis que conduce al estado hipoestrogénico deseado.⁸⁷

La estimulación de estradiol asociada con los resultados de GnRH en los efectos no deseados adversos, incluida la hemorragia endometrial irregular, acentúa el dolor pélvico o incluso el potencial de crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Por otra parte, los casos de complicaciones graves, como la obstrucción intestinal y perforación debido al repentino crecimiento de la endometriosis intestinal han sido reportados.^{88,89}

Un estudio preliminar reciente encontró que el uso del inhibidor de la aromatasa, letrozol, cuando se administra en una dosis de 2,5 mg / día a partir del día de la administración del agonista de la GnRH fue un éxito en evitar la elevación inicial de estrógeno. El letrozol se administra durante cinco días y con éxito impidió cualquier incremento en los niveles de estradiol en todos los 14 pacientes incluidos en el estudio (agonista de la GnRH se administró en 9 pacientes para la endometriosis y 5 para los leiomiomas).⁹⁰

Inhibidores de Aromatasa para Adeniosis

La adeniosis o endometriosis interna (endometriosis de la pared uterina) se asocia frecuentemente con importantes síntomas debilitantes incluso dolor pélvico y el sangrado menstrual excesivo. La prevalencia exacta de esta condición no está clara. El diagnóstico y tratamiento de la adeniosis siguen siendo retos importantes para los clínicos. La histerectomía es el tratamiento definitivo ya que los tratamientos conservadores para evitar el dolor o el sangrado, manteniendo la fertilidad, son extremadamente difíciles.⁹¹ Recientemente, ha habido informes de actividad de la aromatasa significativo en adeniosis uterina.⁹² Por lo tanto, la inhibición de la producción de estrógeno por un inhibidor de aromatasa es un enfoque lógico. Reporte de un caso reciente describe una mujer de 34 años de edad con adeniosis que tenía síntomas clínicos graves y un fuerte deseo de mantener la fertilidad. Tras el fracaso de una respuesta adecuada a los agonistas de GnRH y el tratamiento danazol, se encontró efectiva un tratamiento concomitante de un inhibidor de la aromatasa (anastrozol 1 mg al día) y un agonista de la GnRH. Los síntomas de la paciente eran casi erradicados después de

cuatro meses de tratamiento y se mantuvo bajo control de seis meses después de anastrozol sin la administración continua del agonista de la GnRH.⁹³

Conclusión

Esperamos que la revisión anterior haya logrado aclarar las respuestas a las siguientes preguntas:

¿Existe una hipótesis científica sólida para apoyar el éxito de los inhibidores de la aromatasa en la gestión de la endometriosis?

Parece que la respuesta a esta pregunta es sí y que hay suficiente evidencia científica para apoyar los inhibidores de la aromatasa como una nueva herramienta en la lucha contra los problemas de salud asociados con la endometriosis. Esto se basa en la expresión significativa de la aromatasa y la síntesis de estrógenos locales dentro de los tejidos endometriósicos, la supresión de las cuales podrían tener un efecto positivo en el alivio de la endometriosis asociada a síntomas de dolor e infertilidad.

¿Cuál es la evidencia clínica existente que apoya tal aplicación novedosa?

A pesar de la falta de grandes ensayos aleatorios bien diseñados, la evidencia disponible es lo suficientemente fuerte como para concluir que los inhibidores de la aromatasa son útiles para un tratamiento alternativo en el manejo de la endometriosis. Esto es particularmente cierto al considerar:

- Primero: el ancho perfil de seguridad y alta tolerancia de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación
- Segundo: el éxito significativo en casos reportados de mujeres con graves síntomas asociados a la endometriosis que no han respondido a las modalidades de tratamiento disponibles actualmente.

¿Hay alguna diferencia entre los diferentes inhibidores de la aromatasa para dicha aplicación?

No creemos que haya suficiente evidencia a favor o en contra de la presencia de diferencias significativas entre los inhibidores de la aromatasa. Aunque hay alguna evidencia de posible superioridad de un inhibidor de la aromatasa sobre otra cuando se trata de potencia, no hay pruebas suficientes de que dicha diferencia se traduciría en una diferencia significativa en la eficacia clínica.

¿Cuál es el régimen óptimo para el manejo de la endometriosis con inhibidores de la aromatasa?

En la actualidad, no hay respuesta a esta pregunta. Creemos que una cuestión importante a considerar es cuál sería la forma mejor y más rentable de enfoque para

prevenir el aumento de las gonadotropinas endógenas asociadas a inhibidores de la aromatasa usados en mujeres premenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas, creemos que un régimen combinado de un inhibidor de la aromatasa, junto con terapia de reemplazo hormonal (estrógeno solo o con progesterona) como terapia complementaria (add-back) parece ser lo óptimo cuando se trata de prevenir los inconvenientes asociados con hipoestrogenismo a largo plazo a nivel de los huesos, y los lípidos sanguíneos, así como síntomas de la menopausia, por ejemplo, la sequedad vaginal y sofocos.

References

1. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-79.
2. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-06.
3. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999;13:239-53.
4. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997;57(3):514-19.
5. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase Inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Technol* 2000;10:244-47.
6. Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-09.
7. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-80.
8. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1588-97.
9. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:406-15.
10. Mitwally MFM, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2005;83:229-31.
11. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Editors): *Williams Textbook of Endocrinology* (9th edn), WB Saunders, Philadelphia 1998;751-817.
12. Barbieri R, Ryan K. The menstrual cycle. In: Ryan K, Berkowitz R, Barbieri R, Dunaif A (Editors): *Kistner's Gynecology and Women's Health* (7th edn), Mosby, St Louis 1999;32-34.
13. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003;86(3-5):225-30.
14. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001;45 (Suppl):S116-S124.

17. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1999; 33:2933-44.
18. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2620-35.
19. Lang M, Batzl C, Furet P, Bowman R, Häusler A, Bhatnagar AS. Structure-activity relationships and binding model of novel aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:421-28.
20. Sainsbury R. Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? *British Journal of Cancer* 2004 ;90:1733-39.
21. Bhatnagar AS, Brodie AMH, Long BJ, Evans DB, Miller WR. Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:199-202.
22. Bhatnagar AS, Häusler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021-27.
23. Miller WR. Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/endocrinology within the breast. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:187-95.
24. Bhatnagar AS, Häusler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021-27.
25. Demers LM. Effects of fadrozole (CGS 16949A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:95-102.
26. Lønning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 14):23-32.
27. Dowsett M, Pfister CU, Johnston SRD, Houston SJ, Miles DW, Verbeek JA, Smith IE. Pharmacokinetic interaction between letrozole and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *The Breast* 1997;6:245.
28. Geisler J, Detre S, Berntsen H, Ottestad L, Lindtjørn B, Dowsett M, Lønning PE. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1230-36.
29. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lønning PE. Influence of letrozole (Femara) and anastrozole (Arimidex) on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over-designed study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-57.
30. Geisler J, Helle S, Ekse D, Duong N, Evans D, Lønning P. Letrozole (Femara) causes potent suppression of breast cancer tissue estrogen levels in the neoadjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24 :570s.
31. Khazaei M, Montaseri A, Casper R. Letrozole stimulates the growth of human endometrial explants cultured in three-dimensional fibrin matrix. *Fertil Steril* 2008;8. Epub ahead of print
32. Bajetta E, Ferrari L, Celio L, Mariani L, Miceli R, Di Leo A, et al. The aromatase inhibitor letrozole in advanced breast cancer: effects on serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 levels. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;63:261-67.
33. Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA, Menon MJ. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res* 1990;50:3019-24.
34. Murphy LJ, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor-I expression in rat uterus. *Mol Endocrinol* 1987;1:445-50.
35. Geisler J, Lønning PE. Aromatase inhibition: transaltion into a successful therapeutic approach. *Clinical Cancer Research* 2005 ;11:2809-21.
36. Tominaga T, Adachi I, Sasaki Y, Tabei T, Ikeda T, Takatsuka Y, Toi M, Suwa T, Ohashi Y. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2003;14: 62-70.
37. Ajay S. Bhatnagar. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2007;105 (Suppl 1):2-17.
38. Ponzone R, Mininanni P, Cassina E, Pastorino F, Sismondi P. Aromatase inhibitors for breast cancer: different structures, same effects? *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(1): 27-36.
39. Harold J Burstein. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007;16(3): 223-34.
40. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:53-18. Epub 2008 Jun 2.
41. Wu M, Wang C, Lin C, Chen L, Chang W, Tsai S. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1(beta) in normal and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):286-95.
42. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16: 561-66.
43. Moudgal NR, Shetty G, Selvaraj N, Bhatnagar AS. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J Reprod Fertil Suppl* 1996;50:69-81.
44. Santen RJ, Samojlik E, Wells SA. Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:473-77.
45. Harris AL, Dowsett M, Jeffcoate SL, McKinna JA, Morgan M, Smith IE. Endocrine and therapeutic effects of aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:718-22.
46. Wander HE, Blossey HC, Nagel GA. Aminoglutethimide in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1371-74.
47. Stein RC, Dowsett M, Hedley A, Davenport J, Gazet JC, Ford HT, et al. Treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with 4-hydroxyandrostenedione. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:75-78.
48. Wouters W, De Coster R, Krekels M, van Dun J, Beerens D, Haelterman C, et al. R 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem* 1989;32: 781-88.
49. Stein RC, Dowsett M, Hedley A, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. The clinical and endocrine effects of 4-hydroxyandrostenedione alone and in combination with goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990;62:679-83.
50. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 1998;69(4):709-13.
51. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, DeSutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online* 2005;11(4): 455-57.
52. Oxholm, Dorthe, Knudsen, Ulla Breth, Kryger-Baggesen, Niels and Ravn, Pernille. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2007;86(10): 1158-64.
53. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
54. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-15.
55. Vercellini P, Trespidi L, DeGiorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain. Relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
56. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:324-36.

57. Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Candiani GB. Pelvic denervation for chronic pain associated with endometriosis: fact or fancy? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:745-49.
58. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001896.
59. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72.
60. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:360-72.
61. Vercellini P, De Giorgi O, Pisacreta A, Pesole AP, Vicentini S, Crosignani PG. Surgical management of endometriosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:501-23.
62. Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-98.
63. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69:709-13.
64. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:182-84.
65. Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2007 Sep;88(3):724-6. Epub 2007 Feb 28.
66. Mitwally MF, Casper RF, Diamond MP. Oestrogen-selective modulation of FSH and LH secretion by pituitary gland. *Br J Cancer* 2005 ;92(2):416-17.
67. Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008;90(5): 2004.e7-9. Epub 2008 Jun 16.
68. Ailawadi R, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;81:290-96.
69. Razzi S, Fava A. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004;81:290-96.
70. Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-98.
71. Soysal S, Soysal M, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:160-67.
72. Hefler L, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:1033-36.
73. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:300-304.
74. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1421-23.
75. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(3):222-25.
76. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Feb 20. [Epub ahead of print.]
77. Lossl K, Loft A, Freiesleben NL, Bangsbøll S, Andersen CY, Pedersen AT, Hartwell D, Andersen AN. Combined down-regulation by aromatase inhibitor and GnRH-agonist in IVF patients with endometriomas-A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Mar 2. [Epub ahead of print.]
78. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80(6): 1325-29.
79. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005;83(1):110-15.
80. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, et al. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2003;7:543-46.
81. Harris HA. *Mol Endocrinol*. Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies. 2007;21(1):1-13. Epub 2006 Mar 23.
82. Acconcia F, Kumar R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors. *Cancer Lett* 2006 8;238(1):1-14 Epub 2005 Aug 3.
83. Gabos P. Clomiphene citrate therapy and associated ovarian endometrial cysts. *Obstet Gynecol* 1979;53(6): 763-65.
84. Capelo FO, Kumar A, Steinkampf MP, Azziz R. Laparoscopic evaluation following failure to achieve pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2003;80(6):1450-53.
85. Mitwally MFM, Albuarki H, Ashraf M, Diamond MP, Abuzeid M. Clomiphene reduces chance of pregnancy in infertile women with endometriosis following laparoscopic surgery. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13(2): Abstract 646: page 277A.
86. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl): S111-14.
87. Dupont A, Dupont P, Belanger A, Mailoux J, Cusan L, Labrie F. Hormonal and biochemical changes during treatment of endometriosis with the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist D-Trp6,des-Gly-NH2(10). LH-RH ethylamide. *Fertil Steril* 1990;54: 227-32.
88. Saito S, Murakami T, Suzuki K, Terada Y, Fukushima K, Moriya T. Intestinal endometriosis complicated by ileal perforation after initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 2007;88:969.e7-9.
89. Hall LLH, Malone JM, Ginsburg KA. Flare-up of endometriosis induced by gonadotropin-releasing hormone agonist leading to bowel obstruction. *Fertil Steril* 1995;64:1204-06.
90. Bedaiwy MA, Mousa NA, Casper RF. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4 Suppl):1574-77.
91. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-75.
92. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissue but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997;57:514-19.
93. Fuminori Kimura, Kentaro Takahashi, Koichi Takebayashi, Mutsuko Fujiwara, Nobuyuki Kita, Yoichi Noda, Nobuhiro Harada. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fert Sterility* 2007;87(6):1468-69.

Capítulo 30

Terapias Botánicas

Introducción

La endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica, afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva (aproximadamente 70 millones en todo el mundo) y la prevalencia se eleva al 20-50% en mujeres infértiles.¹ La endometriosis se define por la presencia de células endometriales fuera de la cavidad uterina (células de endometrio ectópico) que son estimuladas a surgir debido a la difusión retrógrada menstrual. La hipótesis de implantación es la más aceptada,² apoyada por observaciones de que la menstruación retrógrada y el derrame intraperitoneal de células viables de endometrio se producen con frecuencia en las mujeres en ciclo y con mayor frecuencia en aquellas con anomalías de salida de tracto genital.

La inflamación local se activa en la endometriosis como se muestra por niveles significativamente elevados de citoquinas inflamatorias peritoneales y angiogénicas. En los tejidos endometriósicos, los principales factores de transcripción anti-inflamatorios (p. ej., receptor de progesterona B (PR-B)) son regulados a la baja, mientras que los factores de transcripción proinflamatorios (p. ej., NF- κ B) son sobre regulados; como consecuencia, la expresión de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas se incrementa. La endometriosis parece ser una enfermedad sistémica. Las mujeres con endometriosis reportan síntomas locales y sistémicos, tales como dolor pélvico, dismenorrea, depresión, dolor de cabeza, ansiedad, trastornos del sueño, y los síntomas intestinales.

La endometriosis tiene efectos en la sociedad en términos de coste, pérdida de productividad laboral y la co-morbilidad. Más del 20% de las mujeres con endometriosis tienen síntomas asociados a enfermedades como la

migraña, trastornos endocrinos, enfermedades autoinmunes, y síndrome de fatiga crónica.³ La endometriosis tiene un efecto profundo en la salud de la mujer, con algunas mujeres presentando síntomas por tanto como 20 años hasta el éxito del tratamiento de la endometriosis.⁴

Aunque tradicionalmente un trastorno quirúrgicamente tratado, la endometriosis es una enfermedad compleja, sistémica que requiere un enfoque terapéutico multifacético. Las estrategias actuales de tratamiento incluyen el tratamiento inicial de los AINES y los anticonceptivos orales durante varios años. Desafortunadamente, el uso de terapias más potentes, como los agonistas de GnRH, acetato de medroxiprogesterona (AMP), y el danazol, ocasionan efectos adversos secundarios incluyendo los síntomas vasomotores, dolor de cabeza, insomnio, alteraciones de lípidos y la osteoporosis. El AMP es en parte ineficaz debido a la insensibilidad observada de la progesterona en la endometriosis. Además, estos agentes hormonales tienen efectos secundarios que limitan su uso a largo plazo. Los médicos son particularmente reacios a recetar medicamentos que dan lugar a la osteoporosis en mujeres adolescentes con endometriosis para los síntomas que se prevé que continuarán durante muchos años.

Entre las estrategias más nuevas están los preparados botánicos que están siendo considerados como potencialmente más seguros y prometedores agentes terapéuticos. La creciente popularidad de los productos naturales ha estimulado los estudios científicos y clínicos a evaluar la composición y utilidad clínica de los tratamientos botánicos de enfermedades inflamatorias como la endometriosis. En este resumen se presentan los mecanismos y la eficacia de varios botánicos con potencial interesante para tratar la endometriosis.

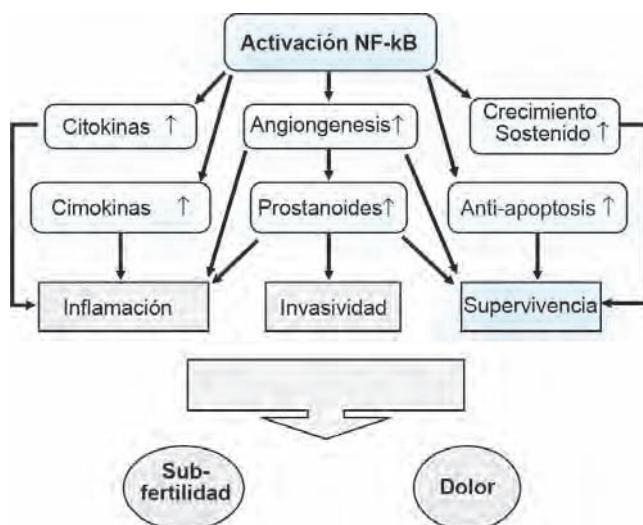


FIGURA 30-1: Un modelo postulado que ilustra NF-κB mediada aberraciones moleculares y celulares que conducen a los síntomas asociados a la endometriosis..

Vía de Factor Nuclear-KappaB (NF-κB) – Blanco para el Tratamiento de la Endometriosis

El NF-κB es una familia de dímeros de proteínas estrechamente relacionados que se unen a un motivo de secuencia común en el ADN, llamado el sitio κB. La vía de NF-κB activa muchos de los genes diana que son críticos para la iniciación y el establecimiento de las etapas temprana y tardía de la endometriosis, incluyendo la inducción de la expresión génica de varios destacados genes proinflamatorios, quimiocinas, angiogénicos, prostanoideos y del ciclo celular (**Figura 30-1**).⁶ El NF-κB es un excelente blanco terapéutico potencial para disminuir la respuesta inflamatoria y angiogénesis en la endometriosis (**Figura 30-1**). La supresión fisiológica de la actividad de NF-κB y la inhibición descendente de la expresión asociada de citoquinas por los receptores funcionales de progesterona (PR) son esenciales para la regulación fisiológica de los procesos inflamatorios en el endometrio durante el ciclo menstrual. En las mujeres con endometriosis, la vía de NF-κB es activada constitutivamente en el endometrio eutópico y las lesiones ectópicas y los macrófagos peritoneales.⁶⁻⁸

La activación de la vía NF-κB y la perturbación de otros mecanismos anti-inflamatorios conducen a una respuesta global inflamatoria/angiogénica con la sobre regulación de varias citoquinas (p. ej., factor de necrosis tumoral (TNF-α), quimiocinas (reguladas en la activación, Célula T Normal Expresada y Secretada (RANTES) y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)), y factores angiogénicos (factor de crecimiento vascular endotelial

(VEGF)) que son controlados por la NF-κB. De modo interesante, el TNF-α es en sí un inductor de NF-κB que propaga la creación, crecimiento y persistencia de los implantes endometriósicos directa e indirectamente. El TNF-α es un potente inductor del crecimiento de nuevos vasos y propaga la endometriosis al generar una cascada de citoquinas (interleucina (IL-6 e IL-8), la matriz de metaloproteinasas (MMPs), prostanoideos y otros mediadores, como TNF-α en sí mismo. El aumento de la producción de quimiocinas como RANTES en los tejidos de endometriosis promueve el reclutamiento de células inmunes. Es un hecho ampliamente aceptado que el aumento de la angiogénesis juega un papel esencial en el crecimiento y la supervivencia de las lesiones de endometriosis. El VEGF juega un papel importante en la inducción de la inflamación mediante la promoción de la angiogénesis en las mujeres con endometriosis. El aumento de la actividad angiogénica ha sido demostrado en las lesiones endometriósicas de la mujer con endometriosis.

Las respuestas inflamatorias/angiogénicas reguladas de NF-κB en la endometriosis, las cuales son postuladas para dirigirse a síntomas asociados a endometriosis que incluyen el dolor y la infertilidad, se encuentran bajo la influencia directa o indirecta por parte de las hormonas esteroideas ováricas. Las terapias hormonales normales de endometriosis, incluyendo los progestágenos, el danazol y los agonistas de la GnRH, parecen suprimir la vía de NF-κB mediante la inhibición de la secreción de LH y FSH y la prevención del crecimiento folicular y la producción de estrógenos. Lamentablemente, el uso de estos tratamientos hormonales estándar de endometriosis ocasiona efectos secundarios adversos que limitan la adherencia a largo plazo. Los componentes dietéticos y botánicos ofrecen una fuente alternativa de inhibidores de NF-κB como los polifenoles (genisteína, emodina), terpenos (eugenol, licopeno, glicirricina), alcaloides (piperina), flavonoides (flavopiridol), compuestos fenólicos (galato etílico, gingerol) y otros (el resveratrol, vitamina C, vitamina E).⁵

Estrategias de Tratamiento

Los científicos farmacéuticos se están centrando en el desarrollo y aplicación de nuevos fármacos que presentan mayor eficacia, menos efectos secundarios y mejores perfiles de seguridad para tratamiento a largo plazo, especialmente en mujeres jóvenes con endometriosis severa. Los agentes hormonales, incluyendo moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE), los moduladores selectivos del receptor de progesterona

(SPRMs), los inhibidores de la aromatasa, así como agentes no hormonales, como las tiazolidinedionas, la ciclooxigenasa (COX)-2 antagonistas selectivos, los agentes anti-angiogénicos, los inhibidores-MMP, las proteínas de unión TNF-recombinante humana y el interferón- α -2b han sido investigados. Si bien la evidencia de los ensayos pre-clínicos sugiere efectos beneficiosos de estos compuestos, las opciones terapéuticas eficaces para gestión a largo plazo del tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis son necesitadas seriamente.

Las terapias endocrinas experimentales siguen dando muestras de efectos secundarios adversos. Sorprendentemente, el MSRE, raloxifeno, cuando sea recetado después de la cirugía ablativa de endometriosis, consigue acortar el tiempo hasta la recurrencia del dolor pélvico.⁹ El SPRM, asoprisnil (J867), mostró excelentes efectos antiproliferativos en el endometrio de los primates infrahumanos y efectivamente redujo el dolor no menstrual y la dismenorrea en mujeres con endometriosis. Sin embargo, se observó que el asoprisnil induce glándulas dilatadas químicamente llamado un 'efecto secretor no fisiológico' en el endometrio eutópico de las mujeres tratadas.¹⁰ Las tiazolidinedionas y los inhibidores de la COX-2 han sido investigados como tratamientos potenciales de endometriosis debido a sus efectos anti-inflamatorios y anti-proliferativos. Sin embargo, algunos de estos ensayos han sido suspendidos a causa de imprevistos efectos secundarios cardiovasculares.

En general, las mujeres con endometriosis experimentan síntomas durante una media de 20 años de duración. Debido a las limitaciones y efectos secundarios de la terapia convencional, las pacientes y los científicos están explorando las opciones alternativas a la medicina alópata para el tratamiento de la endometriosis. Las terapias del dolor de la medicina complementaria alternativa (CAM) han ganado popularidad entre las mujeres con endometriosis. En algunas poblaciones de mujeres con endometriosis, la CAM se utiliza en combinación con la medicina alopática o incluso como el único tratamiento que ha reemplazado por completo las opciones farmacológicas estándar.¹¹ Los enfoques alternativos comunes son las modificaciones en la dieta, la ingesta de suplementos nutricionales y el uso de terapias a base de hierbas. Los tratamientos de medicina complementaria y alternativa como los nutracéuticos (p. ej., las vitaminas E, B1 y ácidos grasos omega-3) y las terapias a base de hierbas han demostrado tener efectos anti-inflamatorios y antinociceptivos y se están evaluando para el tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis. Vamos a revisar su eficacia a continuación.

Terapias a Base de Hierbas

Ensayos Clínicos de Terapias a Base de Hierbas para la Endometriosis

Recientemente, los tratamientos con hierbas medicinales han ganado popularidad en las culturas occidentales para las enfermedades inflamatorias como la endometriosis. Históricamente, muchas culturas asiáticas (p. ej., India, Japón, China, Corea) han dependido del tratamiento a base de hierbas de muchas enfermedades. Hay numerosos informes anecdóticos sobre el uso exitoso de la botánica para la endometriosis asociada con infertilidad y dolor.¹² Los estudios clínicos se han realizado con fórmulas a base de hierbas que consisten de 4 a 11 componentes diferentes de hierbas medicinales (**Tabla 30-1**).¹² Los ejemplos de combinaciones de hierbas o las recetas que se han utilizado para tratar síntomas asociados a la endometriosis incluyen: receta Dan'e, Keishi-bukuryogan (KBG), la receta Neiyi, receta Neiyixiao, Shaofu Zhuyu Tang, Shixiao Guijie Tang y Yiweining. Las mezclas a base de plantas han ganado popularidad debido a que son eficaces y carecen de los indeseables efectos secundarios de los agentes hormonales estándar de endometriosis. En un reciente meta-análisis, una evidencia prometedora en la literatura apoyan que las mezclas a base de hierbas son útiles en el tratamiento de la dismenorrea primaria.¹³ Yang et al demostraron que Yiweining (compuesto de la angélica china, coridalis, cúrcuma/ pèrsica, peonía roja, cártamo, raíz de salvia y el caparazón de tortuga) era segura y su eficacia era similar a una progestina sintética, gestrinona, en la prevención de la recurrencia postoperatoria de la endometriosis¹⁴ y los síntomas que incluyen dolor e infertilidad.

Las hierbas usadas para el tratamiento de síntomas asociados a la endometriosis han sido generalmente prescritas para la infertilidad y otros trastornos menstruales en la medicina china. Como resultado, varias de las fórmulas utilizadas para la endometriosis y la infertilidad son intercambiables. Las plantas medicinales utilizadas para la infertilidad incluyen bupleurum, angélica china, fruta cnidium, gentiana, las semillas de litchi, la canela, poria y la peonía blanca (**Tabla 30-1**). Sin embargo, algunas de las fórmulas para la infertilidad asociada con la endometriosis contienen materiales exóticos como el cuerno de venado y el caballito de mar (Nota, los autores no recomiendan el uso de productos derivados de especies en peligro de extinción).

Por desventura, las normas de evaluación objetiva se han aplicado de manera esporádica en los estudios clínicos publicados de las hierbas medicinales y pocos

Tabla 30-1: Botánicos utilizados en el tratamiento de la endometriosis

Nombre Inglés	Nombre Pinyin	Nombre Literal	Nombre botánico	Nombre Farmacéutico
Bupleurum	Chai Hu	Encendido de los bárbaros	Bupleurum chinense DC.	Radix Bupleuri
Chinese angelica	Dang Gui	Estado de retorno	Angelica sinensis	Radix Angelica Sinensis
Cattail pollen	Pu Huang	Polen catal	Typha angustifolia	Pollen Typhae
Cinnamon twigs	Gui zhi	Ramitas de canela	Cinnamomum cassia	Ramulus Cinnamomi
Cnidium	Chuang Xiong	-	Ligusticum chuanxiong	Rhizoma Ligustici
Corydalis	Yan Hu Suo	-	Corydalis turtchaninovii	Rhizoma Corydalis
Curcuma	Yu Jin	Metal Restringido	Curcuma aromatica	Radix Curcumae
Cyperus	Xiang Fu	Apéndice aromáticos	Cyperus rotundus	Rhizoma Cyperi
Dahurian angelica	Bai Zhi	Raicillas blancas	Angelica Dahurica	Radix Angelicae Dahuricae
Frankincense	Ru Xiang	Mama fragantes	Boswellia carterii	Gummi Olibanum
Licorice root	Gan Cao	Hierba dulce	Glycyrrhiza uralensis	Radix Glycyrrhizae
Myrrh	Mo Yao	-	Commiphora myrrha	Myrrha
Persica	Tao Ren	Semilla persa	Prunus persica	Semen Persicae
Poria	Fu Ling	-	Poria cocos	Poria
Red peony root	Chi Shao	Peonía roja brillante	Paeonia veitchii Lynch.	Radix Paeoniae Rubrae
Rhubarb	Da Huang	Gran amarillo	Rheum plamatum L.	Radix et Rhizoma Rhei
Salvia root	Dan Shen	-	Salvia miltiorrhiza	Radix Salvia Miltiorrhizae
Scutellaria	Huang Qin	-	Scutellaria baicalensis	Radix Scutellaria
Sparganium	San Leng	Tres bordes	Sparganium stoloniferum	Rhizoma Sparganii
Turmeric	Jiang Huang	Jengibre amarillo	Curcuma longa L.	Rhizoma Curcumae Longae
White peony root	Bai Shao	Peonía blanca	Paeonia lactiflora Pall.	Radix Paeonia Alba

estudios de los tratamientos a base de hierbas de la endometriosis cumplen con las pautas occidentales de la medicina basada en evidencia. Por otra parte, una mayor dificultad en el estudio de los efectos clínicos de las combinaciones a base de plantas tradicionales es que los proveedores de atención de salud tienden a individualizar composiciones de hierbas para cada mujer de acuerdo a sus síntomas únicos de endometriosis.

No obstante, se han hecho esfuerzos recientes en el Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. por el Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (NCCAM) para aplicar métodos de la medicina basada en la evidencia en el estudio de la botánica. El Instituto NCCAM de los NIH se fundó en 2000 en un intento de validar tratamientos populares y efectivos a base de plantas tradicionales.¹⁵ Si bien el NCCAM ha financiado varios estudios sobre la terapia a base de hierbas en el campo del cáncer, enfermedades infecciosas y trastornos

inflamatorios, hasta la fecha, sólo un único ensayo clínico de NCCAM se ha llevado a cabo para evaluar el uso de la medicina tradicional china para la endometriosis. El protocolo NCT00034047 de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón y el Colegio de Medicina Oriental de Oregón fue fundado por el NCCAM y completado recientemente y se espera que sirva como un estudio sin precedentes en la terapia de la endometriosis.

Un reto complicado para el análisis objetivo de las terapias de medicina complementaria y alternativa es la complejidad de la terapia con mezclas a base de hierbas. Sin embargo, esta complejidad se basa en 3000 años de evidencia empírica y representa un enfoque sinérgico que fue diseñado para reducir los efectos secundarios y la eficacia de incremento con respecto a terapias como agente único. Una interpretación rigurosa de los estudios nutricionales con respecto a los efectos de los patrones de la dieta sobre el cáncer y la prevención de enfermedades

Tabla 30-2: Efectos Botánicos y sus anti-inflamatorios

Botánicos	Principales componentes activos	Antioxidante	COX-2↓	Citokinas ↓	NF-kB ↓
Bupleurum	Triterpenoids			+	+
Chinese angelica	Ferulic acid	+		+	
Cattail pollen	Palmitic acid			+	
Cinnamon twigs	Cinnamonaldehyde		+	+	+
Cnidium	Alkaloids				
Corydalis	Tetrahydropalmitine			+	
Curcuma	Curcumin	+	+	+	+
Cyperus	Cyperene	+			
Dahurian angelica	Coumarins		+	+	+
Frankincense	Boswellic acids			+	+
Licorice root	Triterpenoids		+	+	+
Myrrh	Terpenoids	+		+	
Persica	Essential oils			+	
Poria	Pachymose		+	+	
Red Peony	Paeoniflorin	+			
Rhubarb	Emodin			+	+
Salvia root	Tanshinone	+			+
Scutellaria	Baicalin		+	+	+
Sparganium	Essential oils			+	
Turmeric	Curcumin	+	+	+	+
White peony root	Paeoniflorin		+	+	+

cardiovasculares ha llevado a la definición del concepto de “alimento completo”. Este principio que se beneficia de la dieta entera puede exceder más que la suma de sus partes; también es probable que disponga de terapias sinérgicas a base de hierbas. Sin embargo, los investigadores tienen que reconocer que mejores instrumentos de análisis son necesarios para delinear esquemas dietéticos/terapéuticos óptimos.

Estudios *In Vitro* e *In Vivo* de Terapias a Base de Hierbas para Endometriosis

Para establecer la prueba de principio, muchos investigadores han usado modelos de la endometriosis para evaluar la eficacia potencial de estas terapias de los vegetales. Las mezclas a base de plantas utilizadas para el tratamiento de la endometriosis se componen de varias hierbas candidatas potenciales que han demostrado ejercer efectos anti-inflamatorios y antinociceptivos. Por

ejemplo, Yiweining es una fórmula herbal tradicional compuesta de la angélica china, coridalis, la cúrcuma, pérsica, peonía roja, cártamo, raíz de salvia y caparzones de tortugas. El Yiweining disminuyó los niveles séricos de citoquinas (p. ej., TNF- α , IL-6 e IL-8) y la expresión reducida de ARNm de COX-2 en modelos de roedores con endometriosis.¹⁶ Hemos estudiado una mezcla de hierbas de endometriosis de uso común (Channel Flow®) que consiste en nueve diferentes hierbas (angélica china, angélica dahurian, canela, extracto de coridalis, frankincienso, regaliz, salvia, mirra y la peonía blanca) en un modelo *in vitro* de endometriosis.¹⁷ Demostramos que la mezcla de hierbas tiene efectos anti-inflamatorios en las células endometriales humanas, resultando en disminución en la producción de RANTES.¹⁷ Originalmente se eligió esta fórmula, debido a su uso tradicional en condiciones ginecológicas relacionadas con la salud, su disponibilidad comercial de venta sin receta y también

basados en numerosos informes anecdóticos de sus efectos beneficiosos en la endometriosis. Además, se informó que todos los ingredientes botánicos dentro de la fórmula exponen algunas de las propiedades anti-inflamatorias (Tabla 30-2).¹² Además de sus efectos anti-inflamatorios, la mezcla de hierbas tiene efectos antiproliferativos y proapoptóticos *in vitro*, similar a los fármacos hormonales incluyendo MPA y danazol. La eficacia de fórmulas menos complejas de endometriosis tales como Neiyi o KBG es también prometedora. La receta anti-endometriosis a base de hierbas Neiyi, consistente en pèrsica, ruibarbo, succinum y caparazones de tortugas, disminuyeron los niveles de la prostaglandina (p. ej., PGE₂) en los entornos clínicos en mujeres con endometriosis.¹⁸ Otra fórmula relativamente simple, KBG (compuesto de canela, poria, peonía roja, pèrsica, peonía y corteza del árbol peonía) suprimió el desarrollo espontáneo de adenomiosis en un modelo murino de endometriosis.¹⁹ Los efectos beneficiosos de Neiyi y KBG parecen ser atribuidos a su efecto inhibidor de COX-2.

Aplicación Clínica de Productos Farmacéuticos Derivados de Plantas

Varios medicamentos de interés en nuestra farmacopea alopática son derivados de productos naturales, incluyendo la aspirina (de corteza de sauce), penicilina (de hongos), la artemisinina (de quinghaosu), mevacor (de hongos), taxol (del árbol de tejo del Pacífico) y bietta (de la saliva del monstruo de Gila). En los años entre 1981 y 2002 más de 800 fármacos de moléculas pequeñas se introdujeron en todo el mundo y más de la mitad son de origen natural. Se sugiere que los fármacos derivados de plantas tratarán enfermedades con menos efectos secundarios. La mayoría de los análogos naturales que se han investigado hasta la fecha tienen una toxicidad escasa o nula. Como resultado, se observa que los productos basados en plantas son más aceptables para las pacientes que las drogas sintéticas exóticas.

Varias hierbas medicinales con larga eficacia en el tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis están actualmente en uso (véase Tabla 30-1).^{12,20} Cada una de las hierbas que se usan para el tratamiento de la endometriosis está probablemente compuesta por varios componentes activos con propiedades anti-inflamatorias (Tabla 30-2). Las plantas populares utilizadas en diferentes concentraciones en las mezclas herbarias chinas para el tratamiento de endometriosis incluyen la angélica china, canela, coridialis, cúrcuma, frankincienso, mirra, pèrsica, prunella vulgaris y peonía blanca. Muchas de

estas hierbas tienen efectos antioxidantes beneficiosos y de supresión de citoquinas, así como efectos anti-proliferativos, de alivio del dolor en modelos *in vitro* y/o *in vivo* (Tabla 30-2). Curiosamente, se ha demostrado que muchas de las hierbas medicinales utilizadas para tratar el dolor asociado con la endometriosis suprimen la vía de NF-κB, y sus citocinas y prostanoïdes descendentes.¹²

Las actividades farmacológicas derivadas de estas hierbas medicinales modulan la respuesta inflamatoria y angiogénica. Varios componentes aislados han sido identificados como moléculas activas, incluyendo alcaloides, terpenos, flavonoides, polifenoles, compuestos fenólicos y otros. Vamos a revisar sus actividades específicas más abajo.

Cúrcuma (Curcumina)

La cúrcuma pertenece a la familia de la planta Zingiberaceae, la cual consta de alrededor de 80 diferentes especies de Cúrcuma como Cúrcuma longa (cúrcuma) y Cúrcuma zeodaria. Se utiliza comúnmente en la medicina China e India (Ayurveda) para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y la endometriosis.¹² La cúrcuma, una de las hierbas medicinales más estudiadas, ejerce sus efectos beneficiosos a través de la supresión prominente de la vía de NF-κB y de los genes diana de NF-κB; también tiene un perfil de baja toxicidad.²¹

Los principales componentes activos en la cúrcuma son curcumina (diferuloylmethane).²¹ Hay importantes datos *in vitro* y de animales que indican que la curcumina tiene actividad anti-inflamatoria significativa. El hecho de que la curcumina tiene potencial contra la endometriosis se informó por primera vez en 2005. Cao et al demostraron efectos de la curcumina contrarios a la inflamación en un modelo *in vitro* de la endometriosis, donde la inducción de NF-κB del factor inhibidor de la migración de macrófagos (FIM) fue impedida.²² Estudios recientes confirman que la curcumina tiene influencia sobre varios objetivos moleculares importantes, incluyendo las citoquinas (p. ej., TNF-α, IL-1, IL-6), los factores de transcripción (p. ej., NF-κB, AP-1, Egr-1, beta-catenina y PPAR-gamma), las enzimas (p. ej., la COX-2, iNOS), los receptores del factor de crecimiento (p. ej., EGFR y HER2) y proteínas reguladoras de células (p. ej., la ciclina D1 y D1 y p21) (Tabla 30-2). Además, la curcumina ha demostrado que ejerce efectos antinociceptivos.²² Los recién desarrollados análogos sintético de la curcumina (p. ej., EF24-cetona clorometílica tripéptida) han sido introducidos para tratar el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas.^{23,24} Estos análogos sintéticos de la curcumina prometen tener

mejor biodisponibilidad conservando al mismo tiempo efectos moduladores de citoquinas y pueden ofrecer alternativas de baja toxicidad para tratar los síntomas asociados a la endometriosis.²³

Angélica Dahurian (Cumarinas)

La angélica Dahurian es una raíz que contiene varios derivados de cumarina y furocumarina, compuestos fenólicos con múltiples actividades biológicas, incluida la inhibición de la peroxidación lipídica y la generación de anión superóxido dependiente de neutrófilos. Los furanocumarinos, uno de los componentes activos de la angélica dahurian, inhibieron el ciclooxigenasa (COX)-2 y la sintasa microsomal PGE2 en macrófagos peritoneales de rata. La angélica Dahurian se usa comúnmente como un analgésico y antipirético en condiciones tales como artralgia, dolor de cabeza y sinusitis; angélica dahurian es un componente de varias fórmulas chinas contra endometriosis a base de hierbas y alivia el dolor crónico y dismenorrea asociada con endometriosis. Los extractos de la angélica dahurian tienen efectos inhibitorios sobre LPS-inducida por la producción de TNF- α , NO y PGE2, y la fosforilación de las MAPKs, siguiendo la degradación de la I-kB α y la activación de NF-kB. Todos estos efectos anti-inflamatorios descritos de la angélica dahurian predicen beneficio en el tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis.

Angélica China (Acido Ferúlico)

Dang Gui, o Angélica sinensis, también ha sido utilizado durante miles de años en la medicina tradicional china, japonesa y coreana. Uno de los componentes activos de la angélica china es el ácido ferúlico. El ácido ferúlico es un fitoquímico que se encuentra comúnmente en las frutas y hortalizas como el tomate, el maíz dulce y el salvado de arroz. El ácido ferúlico se observa para ejercer efectos antiinflamatorios, antioxidantes y analgésicos. El ácido ferúlico inhibe significativamente el edema inducido por carragenina. A pesar del hecho de que una actividad similar al estrógeno fue mostrado por Dang Gui, éste se utiliza en las fórmulas para tratar los síntomas de endometriosis. Su otra indicación es el tratamiento de los síntomas peri- y menopáusicos en la medicina china. Los efectos estrogénicos de los tratamientos botánicos, como Dang Gui requieren precaución para la terapia de la endometriosis, particularmente en poblaciones de riesgo. Un extracto de agua de Dang Gui estimuló significativamente la proliferación de las células MCF-7 con una débil actividad de estrógeno-agonistas en la presencia de 17 β -estradiol.

Corydalis (Tetrahidropalmatina)

Corydalis es una hierba medicinal que se usa comúnmente en muchas fórmulas para el tratamiento de la endometriosis y otros síndromes del dolor. Tetrahidropalmatina es un importante componente farmacológico activo del extracto de rizoma Corydalis y se ha demostrado que bloquea los receptores dopaminérgicos post sinápticos. La Corydalis ha demostrado ser eficaz en la inflamación adyuvante inducida y la hiperalgesia en ratas. Además, también se ha demostrado que el extracto de rizoma Corydalis exhibe propiedades sedantes, analgésicas, hipnóticas y relajantes musculares, las cuales son coherentes con su antagonismo de los receptores de la dopamina.

Raíz de Salvia (Tanshinone)

La raíz de Salvia se conoce como salvia roja en la medicina tradicional china y tiene antioxidantes y propiedades anti-inflamatorias. La raíz de Salvia aumenta la actividad del superóxido dismutasa en las plaquetas, lo que reduce los radicales libres de oxígeno y la agregación plaquetaria. Uno de los componentes activos de la raíz de Salvia es Tanshinone AII, un diterpeno. Se ha demostrado que el Tanshinone AII sirve para inhibir la fosforilación de I-kB α en una manera de dosis dependiente en los macrófagos RAW 264.7 activados y para reducir la traslación de NF-kB del citosol al núcleo.

Frankincienso (Ácidos Boswellic)

El Frankincienso contiene ácidos boswélicos que se sabe que tienen propiedades anti-inflamatorias analgésicas y los hacen útiles en el tratamiento de la endometriosis. En estudios en animales y estudios *in vitro*, los ácidos boswélicos han demostrado inhibir la lipoxigenasa (LOX), una enzima responsable de la síntesis de leucotrienos. Otros estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el ácido boswélico suprime la NF-kB y la COX-2. Los ácidos boswélicos han sido estudiados en ensayos clínicos para otras enfermedades inflamatorias como el asma y la colitis ulcerosa, donde han demostrado ser eficaces. El potencial de los ácidos boswélicos en el tratamiento de la endometriosis parece reflejar sus propiedades anti-inflamatorias mediadas por la inhibición de NF-kB, COX-2 y LOX.

Canela (Cinnamonaldehído)

En la medicina tradicional china, la canela se utiliza para tratar una variedad de trastornos del aparato reproductor femenino como la endometriosis y el dolor abdominal, así como la enfermedad de úlcera péptica, diarrea y síntomas de la gripe. Se ha demostrado que el cinnamonaldehído inhibe la secreción de PGE₂ mediada de la COX-2. Puesto

que los datos recientes sugieren que el uso crónico de bloqueadores selectivos de la COX-2 se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, los compuestos a base de cinnamonaldehído pueden representar una fuente alternativa potencialmente más segura para el desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2.

Inconvenientes y Obstáculos de Terapias Herbales

Los productos derivados de plantas son prometedores como nuevas terapias debido a su eficacia y toxicidad baja y en base a su aceptación de larga data en la práctica tradicional. Sin embargo, uno de los factores limitantes de los productos a base de plantas es su baja biodisponibilidad. Las razones de la biodisponibilidad reducida de los productos naturales son múltiples: una baja actividad intrínseca, mala absorción en el tracto gastrointestinal, alta tasa de metabolismo y eliminación rápida y liquidación. Una mala absorción y el metabolismo y la eliminación rápida han conducido al desarrollo de determinadas estrategias para superar estos obstáculos. La administración de hierbas que usa adyuvantes, liposomas, o nanopartículas han sido considerados, así como la síntesis clínica de análogos. Los adyuvantes pueden bloquear las vías metabólicas de los productos naturales y se ha demostrado que aumentan la biodisponibilidad hasta 2000%. Los liposomas, las nanopartículas, las micelas o los complejos de fosfolípidos son formas alternativas para aumentar la biodisponibilidad mediante el aumento de la absorción gastrointestinal, proporcionando tiempos de circulación más largos y resistencia a los procesos metabólicos. Otra forma eficaz de aumentar la biodisponibilidad de los medicamentos naturales es la modificación estructural. La modificación estructural ha llevado al desarrollo de análogos sintéticos a base de plantas con mayor potencia y una mejor biodisponibilidad que los compuestos originales de sus naturales. La modificación estructural de la curcumina ha dado lugar a un compuesto de plomo, EF24. El EF24 mostró una mayor actividad intrínseca contra el tumor y una mejor biodisponibilidad que la curcumina.²³ Las nuevas estrategias de prestación y las modificaciones estructurales de los productos naturales prometen mejorar la eficacia y biodisponibilidad de productos naturales y ofrecer los medios para generar desarrollo de nuevas clases de fármacos.

Otro obstáculo es que algunos productos a base de plantas están contaminados. Dado que estos compuestos no son típicamente regulados por la FDA, los estándares de producción son más laxos. Por lo tanto, los laboratorios independientes deben ser empleados para la detección de metales pesados, residuos de pesticidas y la contami-

nación microbiológica de los productos botánicos. Por otra parte, la fabricación de las hierbas medicinales debe llevarse a cabo en instalaciones con licencia a nivel estatal y federal que son objeto de inspecciones regulares, y tienen un departamento regulado de Control de Calidad. La auditoría a nivel estatal y las instalaciones con licencia se suelen llevar a cabo para asegurarse de que los métodos y procedimientos cumplen o exceden todos los requisitos legales. La mayoría de las hierbas que se describen en esta revisión han sido probadas extensivamente en seres humanos y animales. Sin embargo, la seguridad y la eficacia general, no han sido probadas según las normas de la medicina basada en evidencia.

Lamentablemente, la evaluación de las interacciones entre plantas y fármacos ha sido escasa y se requieren más estudios a realizar. Es nuestra opinión que las investigaciones sobre la eficacia, toxicidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción de sustancias botánicas deben contener pruebas en *in vitro* (cultivo de célula) y modelos *in vivo* (roedores, primates subhumanos) de la endometriosis antes de su introducción en los ensayos clínicos. Los modelos *in vitro* pueden incluir células primarias del estroma de endometriosis y las líneas de células inmortalizadas (p.ej. EM42 y líneas de células Ishikawa, los modelos para células epiteliales del endometrio). Estos son buenos modelos porque las células recapitulan la mayor respuesta inflamatoria agravada observada en mujeres con endometriosis. Además, los análisis comparativos se pueden realizar puesto que los modelos *in vitro* se han utilizado previamente para investigar los efectos anti-inflamatorios y antiproliferativos de los tratamientos estándar de la endometriosis, incluyendo los agonistas de GnRH, MPA, el danazol y los anticonceptivos orales. Una limitación importante de la endometriosis en los modelos *in vitro* es que la absorción y metabolismo de la cinética de la terapéutica por vía oral, tales como mezclas de hierbas, se pasa por alto y, por tanto, no puede ser plenamente representativo de la acción de los fármacos previstos *in vivo*. El trasplante quirúrgico de tejido endometrial en roedores proporciona otro modelo para estudiar los efectos de drogas experimentales en el tejido endometrial ectópico. Los implantes endometriósicos en ratas muestran las transformaciones histológicas similares a las observadas en humanos y las lesiones de endometriosis son lo suficientemente grandes para ARNm reproducibles y preparados de proteínas. Además aunque es caro e intensivo de mano de obra para realizar, y requiere una supervisión más ética, trasplantar quirúrgicamente tejido endometrial en el babuino proporciona un modelo de primates para estudiar los efectos de fármacos experimen-

tales. Proponemos que los conocimientos adquiridos a partir de modelos pre-clínicos acreditarán evidencia para optimizar el diseño de ensayos clínicos de las terapias de los vegetales.

Conclusiones

Hemos tratado de resaltar las limitaciones de los regímenes actuales para la endometriosis: efectos secundarios adversos, la pobre eficacia y los altos costos. Dada la historia natural de la enfermedad, en general, el tratamiento de la endometriosis dura toda la vida reproductiva de una mujer y exige enfoques bien tolerados. Las terapias naturales, tales como mezclas de hierbas o análogos sintéticos, pueden tener una mayor eficacia y menos efectos secundarios que los actuales regímenes de tratamientos hormonales anti-endometriosis. Muchas de las terapias naturales aparentemente eficaces pueden interferir con las múltiples vías de señalización de las células, incluyendo la vía de NF- κ B, sin supresión de los niveles de estrógeno y, por lo tanto, deben evitarse los graves efectos secundarios hipoestrogénicos que afectan a los tratamientos convencionales. Además, las combinaciones de hierbas con efectos sinérgicos pueden aumentar los beneficios potenciales de una mayor eficacia y minimizar la toxicidad. Una vez que los mecanismos moleculares subyacentes de los efectos anti-inflamatorios y anti-proliferativos observados de la botánica son dilucidados, creemos que sus beneficios para la salud pueden ser explotados para desarrollar nuevas y mejores técnicas para tratar la endometriosis. En el futuro, esperamos que más mujeres con endometriosis vayan a utilizar fitoterapias para tratar los síntomas asociados a la endometriosis.

References

- Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62 :121-30.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:442-69.
- Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
- Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 2007;87:1277-86.
- Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1397-1421.
- Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djalali S, Taylor RN. Sulindac Suppresses Nuclear Factor-(kappa)B Activation and RANTES Gene and Protein Expression in Endometrial Stromal Cells from Women with Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6441-47.
- Lousse JC, Van Langendonck A, Gonzalez-Ramos R, Defrere S, Renkin E, Donnez J. Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2007;90:217-20.
- Gonzalez-Ramos R, Donnez J, Defrere S, Leclercq I, Squifflet J, Lousse JC, et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007;13 :503-09.
- Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 ;111 :88-96.
- Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008 ;21 :591-8.
- Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:62-68.
- Wieser F, Cohen M, Gaeddert A, Yu J, Burks-Wicks C, Berga SL, et al. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Hum Reprod Update* 2007;13:487-99.
- Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD005288.
- Yang DX, Ma WG, Qu F, Ma BZ. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis. *Chin J Integr Med*. 2006;12 :218-20.
- Stokstad E. Alternative medicine. *Stephen Straus's impossible job. Science*. 2000 ;288 :1568-70.
- Qu F, Zhou J, Ma B. The effect of Chinese herbs on the cytokines of rats with endometriosis. *J Altern Complement Med* 2005 ;11 :627-30.
- Wieser F, Burks-Wicks C, Vigne JL, Cohen M, Gaeddert A, Taylor RN (Editors). *An herbal remedy inhibits the expression of the chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted in endometriotic cells*. World Conference of Endometriosis 2005; Maastricht, Netherlands.
- Wang D, Wang Z, Yu C. Endometriosis treated by the method of resolving blood stasis to eliminate obstruction in the lower-jiao. *J Tradit Chin Med* 1998;18:7-11.
- Mori T, Sakamoto S, Singtripop T, Park MK, Kato T, Kawashima S, et al. Suppression of spontaneous development of uterine adenomyosis by a Chinese herbal medicine, keishi-bukuryo-gan, in mice. *Planta Med* 1993; 59:308-11.
- Chen J, Chen T. *Chinese Medical Herbology and Pharmacology*. City of Industry, CA, USA: Art of Medicine Press; 2004.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4:807-18.
- Cao WG, Morin M, Metz C, Maheux R, Akoum A. Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NF-kappaB. *Biol Reprod* 2005;73:565-70.
- Adams BK, Ferstl EM, Davis MC, Herold M, Kurtkaya S, Camalier RF, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorg Med Chem* 2004;12: 3871-83.
- Sun A, Shoji M, Lu YJ, Liotta DC, Snyder JP. Synthesis of EF24-tripeptide chloromethyl ketone: a novel curcumin-related anti-cancer drug delivery system. *J Med Chem* 2006;49:3153-58.

Capítulo 31

Agentes Antiangiogénicos en Endometriosis

Introducción

La endometriosis, definida como la presencia de endometrio funcional, compuesta de glándulas y estroma fuera de la cavidad uterina, es una enfermedad benigna común, que causa dismenorrea, dolor abdominal y dispareunia en aproximadamente un 10-15% de todas las mujeres en edad reproductiva y más del 30% de las mujeres atendidas en clínicas de infertilidad.¹

Hay una serie de teorías para explicar cómo se produce la endometriosis. De ellos, la teoría de la implantación de Sampson (1927)² es la más aceptada. Según Sampson, el tejido endometrial es retrógradamente eliminado a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal, donde se inserta y prolifera en los sitios ectópicos durante la menstruación. Sin embargo, la endometriosis es una condición que muestra tendencias congénitas y se ha sugerido una etiología poligénica/multifactorial. El motivo de la adhesión del endometrio ectópico en lugares eutópicos aún se desconoce en estos pacientes. Además, existen varios factores como etiopatogénicos, genéticos, ambientales, inmunológicos, hormonales, el estrés oxidativo y factores de crecimiento que están implicados en el establecimiento, desarrollo y mantenimiento de la endometriosis.

Es absolutamente necesario continuar la investigación en este campo para entender los mecanismos implicados en la progresión de la endometriosis y para descubrir nuevos tratamientos para aliviar sus síntomas. Una de las principales razones para adoptar esta actitud es la ausencia de cualquier tratamiento con éxito completo médico o quirúrgico y los efectos secundarios inaceptables provocados por tratamientos médicos a largo plazo, el impacto epidemiológico y social de la endometriosis, y la incapacidad sufrida por cada paciente en particular. Aunque las lesiones de endometriosis pueden ser

removidas durante la cirugía mejorando los síntomas de dolor,³ la enfermedad puede reaparecer después de la extirpación quirúrgica y un segundo enfoque debería ser necesario. Como resultado, algunas mujeres pueden buscar tratamiento médico con el fin de evitar o retrasar la cirugía.

El endometrio tiene la capacidad de adherir, adjuntar e implantar ectópicamente.⁴ Para la supervivencia en un lugar ectópico, la adquisición de un suministro de sangre adecuado es esencial.⁵ Así, el endometrio tiene potenciales angiogénicos y las lesiones endometrióticas tienden a expandirse en las zonas con un suministro de sangre rica.⁶ En consecuencia, la angiogénesis endometrial desproporcionada se propone como un mecanismo en la patogénesis, así como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la endometriosis.

Con el fin de estudiar el inicio de formación de lesiones de endometriosis, modelos experimentales en animales *ex vivo* e *in vitro*, se han desarrollado.⁷ La revascularización de las lesiones de endometriosis se ha analizado en estos modelos que demuestren que una respuesta angiogénica es de suma importancia para la supervivencia y el crecimiento exitoso de tejido endometrial en lugares ectópicos.^{8,9} Diferentes modelos de endometriosis han demostrado que el bloqueo de la cascada angiogénica perjudica el desarrollo de lesiones, como la endometriosis en animales¹⁰⁻¹⁶ y en la membrana corioalantoidea de pollo.¹⁷ Estos modelos animales han proporcionado información crucial sobre los factores que implican la angiogénesis y revascularización del tejido endometrial ectópico. El estímulo angiogénico continuo e impulsos para la remodelación vascular para satisfacer las necesidades de desarrollo de tejido endometriótico están garantizados por el ambiente inflamatorio crónico y las propiedades innatas del endometrio humano.^{8,9} La existencia de un

desequilibrio entre los factores de crecimiento pro y antiangiogénico en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis ha sido reportado.^{7,18} En este contexto, las células inflamatorias contribuyen a este ambiente proangiogénico.^{19,20} Estudios recientes han demostrado que las células dendríticas también promueven la angiogénesis en las lesiones de endometriosis experimental.²¹

Angiogénesis

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos liberados por los vasos ya existentes. En función de su actividad metabólica, cualquier grupo de células de más de 1 mm³ podrán exigir que alimenten su funcionamiento de los vasos sanguíneos, ya que no pueden recibir suficiente oxígeno o nutrientes por difusión solo. Hay por lo menos 4 diferentes mecanismos que pueden inducir la angiogénesis: brotación, invaginaciones (división interna de los vasos resultantes en el colector de división), el alargamiento/ensanchamiento, y la incorporación de células endoteliales circulantes en los vasos.²²⁻²⁵ La maduración de los vasos sanguíneos recién formados angiogénicos implica el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas, que son esenciales para estabilizar los vasos. En brotación de la angiogénesis, la activación de

células endoteliales vasculares, junto con la ruptura de la membrana basal, la migración y proliferación de células endoteliales y la formación del tubo son inducidas por el estímulo angiogénico (Figura 31-1).

Endometriosis y Factores Angiogénicos

El endometrio de las mujeres con endometriosis tiene una mayor capacidad para proliferar, implantar y crecer en la cavidad peritoneal. En el endometrio humano, los vasos sanguíneos crecen y regresan cada ciclo menstrual en el marco del control general de los estrógenos y la progesterona, debido a la similitud entre los mecanismos angiogénicos y los que se encuentran en las lesiones de endometriosis. La evidencia emergente de que los estrógenos pueden promover e inhibir el crecimiento de vasos del endometrio en diferentes circunstancias demuestra la compleja regulación de la angiogénesis endometrial.²⁶ Cuando el tejido menstrual eliminado llega a la cavidad abdominal, la inducción de un proceso inflamatorio se lleva a cabo, en el que varios factores de crecimiento y citocinas (secretadas principalmente por los neutrófilos polimorfo nucleares (PMNs) de la población y los macrófagos activados) se concentran en el líquido peritoneal (PF).²⁷⁻³⁰ El objetivo de esta

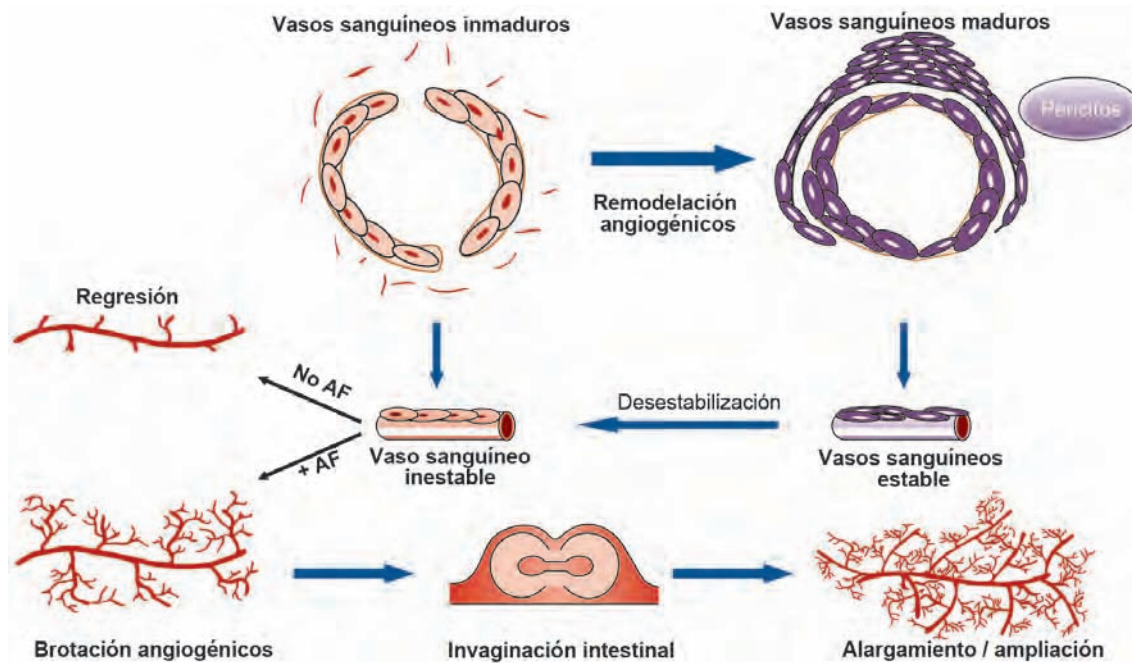


FIGURA 31-1: Angiogénesis. Los vasos sanguíneos están constituidos por células endoteliales pero, durante el proceso de remodelación angiogénica, la contratación de los pericitos y células musculares lisas que rodean los vasos sanguíneos existe, lo cual confiere estabilidad y falta de sensibilidad a los factores angiogénicos (AF) y señales vasoactivas, dando lugar a vasos sanguíneos maduros. Sin embargo, antes de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, los vasos sanguíneos maduros son desestabilizados. La ausencia de AF induce la regresión de vasos sanguíneos, pero la presencia de AF activa el proceso angiogénico (brotación, intususcepción, elongación/ampliación y la incorporación de células endoteliales circulantes en los vasos).

respuesta inflamatoria es eliminar el tejido ectópico y las células de la cavidad peritoneal. Estas células contribuyen a aumentar y elevar el estrés oxidativo y las concentraciones de citocinas inflamatorias, factores quimiotácticos y sustancias vasoactivas. Estas sustancias tienen ciertamente un efecto sobre el tejido endometrial arrojado, mejorando su fijación en lugares ectopiales.

Durante el proceso angiogénico, las células endoteliales se proliferan, migran y se adhieren a la Matriz Celular Externa (ECM), induciendo la remodelación de la matriz y la formación de una nueva luz en el endometrio de las mujeres con endometriosis.^{31,32}

La angiogénesis endometrial es regulada por varios factores, siendo de especial importancia el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) de la familia.³³ El gene VEGF humano se ha localizado en el cromosoma 6p12 y está formado por ocho exones.³⁴ Los exones 1-5 y 8 están siempre presentes en VEGF mRNA, mientras que la expresión de los exones 6 y 7 se rige por empalme alternativo. Este fenómeno produce diferentes isoformas del VEGF. En los humanos, cinco diferentes ARNm de VEGF se han detectado, codificadas como las isoformas VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 y VEGF206.³⁵ Las isoformas VEGF121 y VEGF165 parecen ser principalmente involucradas en el proceso de la angiogénesis.³⁶ Cinco quinasas receptores de tirosina específicas de las células endoteliales, Flt-1 (VEGFR-1), KDR/Flk-1 (VEGFR-2), Flt4 (VEGFR-3), Tie y Tek/Tie-2, hasta ahora se han descrito, las cuales poseen la actividad tirosinasa intrínseca esencial para la transducción de señales.^{37,38} El receptor Flk-1/KDR es principalmente implicado en la regulación de la angiogénesis y vasculogénesis.^{39,40}

El VEGF es producido en grandes cantidades por los macrófagos activados y células T^{41,42} en las células menstruales efluentes y mesoteliales⁴³ por hipoxia, además de las células endometriales durante la fase menstrual.⁴⁴ El VEGF es capaz de aumentar la permeabilidad vascular de los vasos sanguíneos induciendo cambios vasculares en el revestimiento peritoneal. El incremento de la permeabilidad vascular induce la extravasación de fibrinógeno en el revestimiento del peritoneo, después de la inyección de la ascitis de tumor o células tumorales,⁴⁵ conduce a la generación de tejido conectivo vascularizado. Los depósitos de fibrina fomentan la adhesión de los leucocitos, los restos celulares y las células de endometrio al revestimiento peritoneal. Con el empleo de la prueba de CAM, se ha demostrado que la angiogénesis puede ser inducida por la presencia de componentes solubles en el PF.⁴

Varios informes demuestran que los factores de PF pueden provocar efectos sistémicos, apoyando así que

la presencia de factores de la PF, en cantidad suficiente, puedan entrar en la circulación y ejercer su influencia sobre las lesiones de endometriosis en forma sistémica. Dunselman et al (1988)⁴⁶ informaron que las proteínas con un peso molecular <40 kDa podrían moverse entre la vasculatura y el PF. La inyección intraperitoneal con interleuquina (IL)-4 inhibe el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) inducido por la neovascularización corneal.⁴⁷ Ogawa et al (2000)⁴⁸ observaron una disminución significativa en el crecimiento de tumor cuando un anticuerpo contra el factor inhibidor de los macrófagos (MIF) fue administrado por vía intraperitoneal en ratones portadores de tumores. Bruner et al (1997)⁴⁷ fueron capaces de reducir la formación de la lesión por inyección intraperitoneal de inhibidores tisulares de metaloproteinasas de la matriz (TIMP-1) en un modelo animal.

Aparte de VEGF, una serie de factores con propiedades proangiogénicas han demostrado ser elevados en el líquido peritoneal de las pacientes de la endometriosis, el cual se libera en un patrón dependiente de la fase dependiente de la enfermedad. Estos factores incluyen: la interleucina 8 (IL-8),⁴⁹⁻⁵² el factor de crecimiento hepático (HGF),^{53,54} el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α),^{4,5} eritropoyetina,⁵⁵ el factor activador de neutrófilos,⁵⁶ factor de migración de macrófagos inhibitorio,⁵⁷ interleucina 15 (IL-L5),⁵⁸ y angiogenin.⁵⁹

Es bien sabido que la endometriosis es una enfermedad dependiente del estrógeno y existen evidencias que sugieren que el estrógeno puede afectar directamente la angiogénesis y el desarrollo vascular. El incremento de la producción de estrógenos locales puede ser debido a que la expresión de 17 β -deshidrogenasa hydroxysterol II, la enzima que convierte el estradiol activo en la estrona menos activa, es suprimida: el tejido endometriótico,⁶⁰ así como la enzima aromatasa que limita la rata en la biosíntesis de estrógenos, se expresa en niveles elevados en las lesiones de endometriosis.⁶¹

Se ha informado que los estrógenos son capaces de promover el incremento de varios factores proangiogénicos como el TNF- α , al estimular las células endoteliales a través de un aumento de TNF-moléculas de adhesión E-selectina⁶² inducidas o la inducción de la proliferación de células endoteliales, la expresión de VEGF²⁶ y la sintetasa de óxido nítrico.⁶³

El incremento de varios factores inflamatorios como los macrófagos,⁶⁴ los linfocitos T⁶⁵ y mastocitos,^{66,67} están implicados en la progresión de la enfermedad, de hecho la endometriosis también se considera una enfermedad inflamatoria crónica. Una reducción del número de granulocitos,⁶⁵ una diferenciación fibromuscular^{68,69} y

una remodelación y síntesis de ECM^{70,71} activa han sido también descritos.

Elevados niveles de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): lesiones endometriósicas^{72,73} han sido reportados como resultado del ambiente inflamatorio local y los elevados niveles de estrógeno^{61,74} producido localmente COX-2 tiene propiedades angiogénicas por la modulación de la producción de VEGF,⁷⁵ sin embargo se ha demostrado que la COX-2 es capaz de antagonizar la permeabilidad vascular inducida de VEGF y sobre regular la $\alpha\beta3$ integrina.⁷⁶

El gene de CCN1 (Cyr61, cisteína-rico en proteínas 61), el cual pertenece a una familia creciente de ECM asociada a proteínas de señalización, tiene también una función angiogénica de promoción de la adhesión celular, la migración, y la neovascularización;⁷⁷ una expresión continua de CCN1 en pacientes de endometriosis puede ser importante para la adquisición de la supervivencia y el crecimiento vascular y de lesión.⁷⁸ Se ha observado que la función de CCN1 es a través de $\alpha\beta3$ integrina.^{79,80} En comparación de las lesiones de endometriosis y el perfil de endometrios de expresión de gene de las mujeres con endometriosis versus sin endometriosis, se demostró que la CCN1 es uno de los genes más sobre-regulados en endometrios de mujeres con endometriosis y endometrio ectópico.⁷⁸ Esta expresión ha demostrado ser mucho mayor en el endometrio menstrual que en el endometrio proliferativo tardío.⁸¹ La CCN1 es transcripcionalmente activada por el TGF- β 1 y bFGF y a su vez regula la producción y/o actividad de otras moléculas angiogénicas, así como moléculas que afectan la integridad de ECM.⁷⁷

El nivel de expresión de la proteína CCN1 en el epitelio endometrial es mayor durante la proliferación y en las células epiteliales y endoteliales de las lesiones de endometriosis.⁷⁸ Se sospecha una expresión estrógeno-dependiente de CCN1, debido a que su expresión es claramente más alta durante la fase proliferativa en endometrios de las mujeres sin endometriosis y también es inducida por el estradiol en las células de cáncer de mama dependiente de estradiol.⁸²

Terapia Antiangiogénica en Endometriosis

Diferentes tratamientos antiangiogénicos como los agentes Anti-VEGF y otros fármacos angiostáticos han sido probados en modelos experimentales de cáncer y endometriosis con resultados exitosos, inhibiendo la formación de nuevos vasos. Estos medicamentos, principalmente con propiedades citotóxicas, dirigidas específicamente a las células endoteliales, sin penetrar en los tejidos.

La terapia angiostática puede afectar a varias etapas de la respuesta angiogénica, es decir, TNP-470 inhibe la proliferación de células endoteliales, vitaxin (un anticuerpo humanizado anti- $\alpha\beta3$ -integrina) bloquea la señalización de supervivencia de las integrinas específicas del endotelio, batimastat (un inhibidor de MMP) bloquea la degradación de la matriz extracelular, mientras que otros como bevacizumab (un anticuerpo humanizado-VEGF neutralizante) neutraliza los activadores de la angiogénesis.⁸³ Recientemente, el uso de bevacizumab, un agente anti-VEGF, ha sido aprobado para el tratamiento de determinadas indicaciones de cáncer.⁸⁴

El VEGF se expresa en el endometrio ectópico humano,^{85,86} pero hay otros factores angiogénicos que se expresan en la endometriosis, mostrando los puntos alternativos de acción para destruir la angiogénesis, por ejemplo angistatin10 o angiopoyetina 1 y 2.⁸⁷

Los acercamientos iniciales experimentales anti-VEGFR para abordar la angiogénesis, en modelos *in vivo* con endometriosis, se llevaron a cabo por Hull et al (2003)¹¹ utilizando el modelo de Ratón Desnudo. Ellos observaron que la administración de un receptor soluble truncado que antagoniza VEGF y anticuerpo anti-VEGF A induce una destrucción vascular disminuyendo significativamente los explantes de endometriosis. Un año más tarde, Siesta et al (2004)¹² a través de la administración de varios agentes antiangiogénicos en un modelo de ratones heterólogo de la endometriosis, demostraron que bevacizumab (un inhibidor específico de VEGF A), y otros inhibidores de la angiogénesis en general eficaces, tales como TNP-470, endostatina y anginex, disminuyeron significativamente el número de lesiones de endometriosis y los vasos sanguíneos en comparación con los controles.

Empleando el modelo de la membrana corioalantoidea de pollo (CAM), se confirmó que la implantación del endometrio en lugares ectópicos induce una fuerte respuesta angiogénica que parece ser decisiva para la creación, supervivencia y crecimiento de las lesiones.¹⁷ Por otra parte, la acción antiangiogénica de la PNT-470, endostatina, anginex y el anticuerpo anti-VEGF humanos se ha probado en el modelo de CAM. La administración de estos agentes, inhibió la respuesta angiogénica inducida después del trasplante de tejido del endometrio humano en el CAM y se observaron abundantes áreas de necrosis.¹⁷

La eficacia de los agentes anti-VEGF para el tratamiento de la endometriosis se confirmó en el modelo de autoinjerto en monos Rhesus,⁸⁸ en realidad, la administración de un receptor anticuerpo inmunopurificado que bloquea de VEGF (anticuerpo anti-Fkl) determinó una inhibición significativa de formación de explantes de endometriosis.

El efecto inhibitorio de la endostatina, un agente antiangiogénico utilizado por Nap et al,^{12,17} sobre el crecimiento de las lesiones endometriósicas se evaluó posteriormente en un modelo homólogo de ratón. Aunque del crecimiento de la endometriosis quirúrgicamente inducida fue inhibido aproximadamente un 50% cuando el tratamiento de endostatina se inició de inmediato después del trasplante quirúrgico, este tratamiento no fue eficaz al aplicarse en lesiones establecidas.¹³ Otros estudios han demostrado que dos fragmentos sintéticos de la molécula de endostatina muestran una actividad inhibitoria sobre el crecimiento de las lesiones de endometriosis.⁸⁹

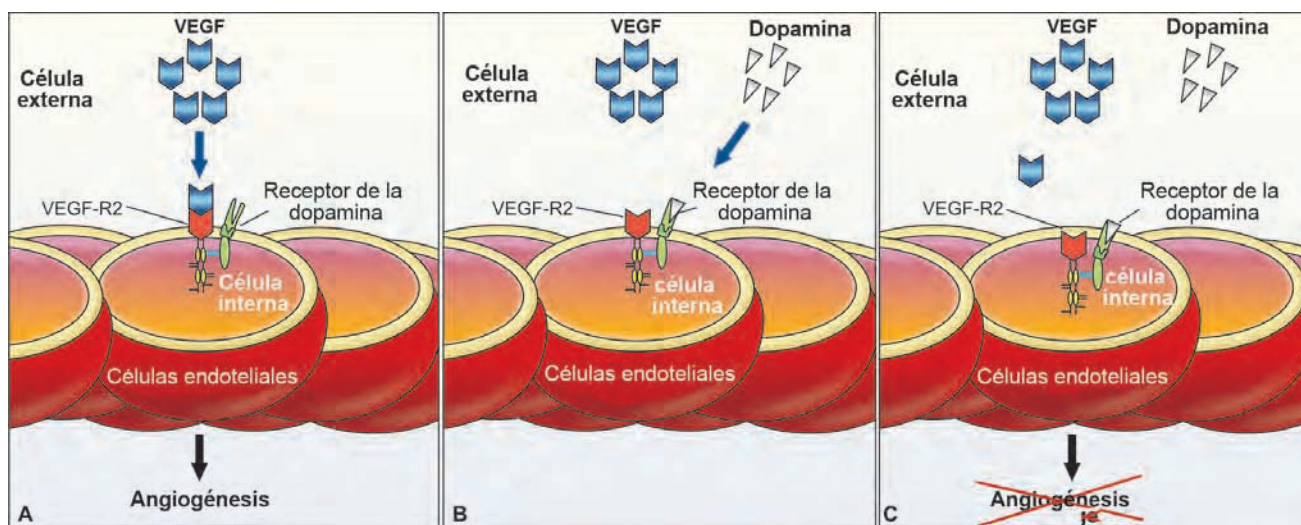
Nuevos estudios de modelos de endometriosis en roedores equipados con cámaras dorsales en el pliegue cutáneo como medio para analizar el proceso angiogénico *in vivo* en el tejido endometrial ectópico estableció que la administración de la rapamicina, un fármaco inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos, indujo de forma significativa la regresión de lesiones endometriósicas.^{14, 90} El efecto se asoció con la inhibición de VEGF mediada por angiogénesis indicada por una supresión de la germinación *in vitro* de células endoteliales y una reducción de la densidad de los microvasos en las lesiones de endometriosis *in vivo*.

La eficacia de la inhibición de la angiogénesis TNP-470, previamente probada por Nap et al (2004)¹² en un modelo de ratón de endometriosis, se ha probado recientemente en un modelo de cáncer.⁹¹ El TNP-470 conjugado con

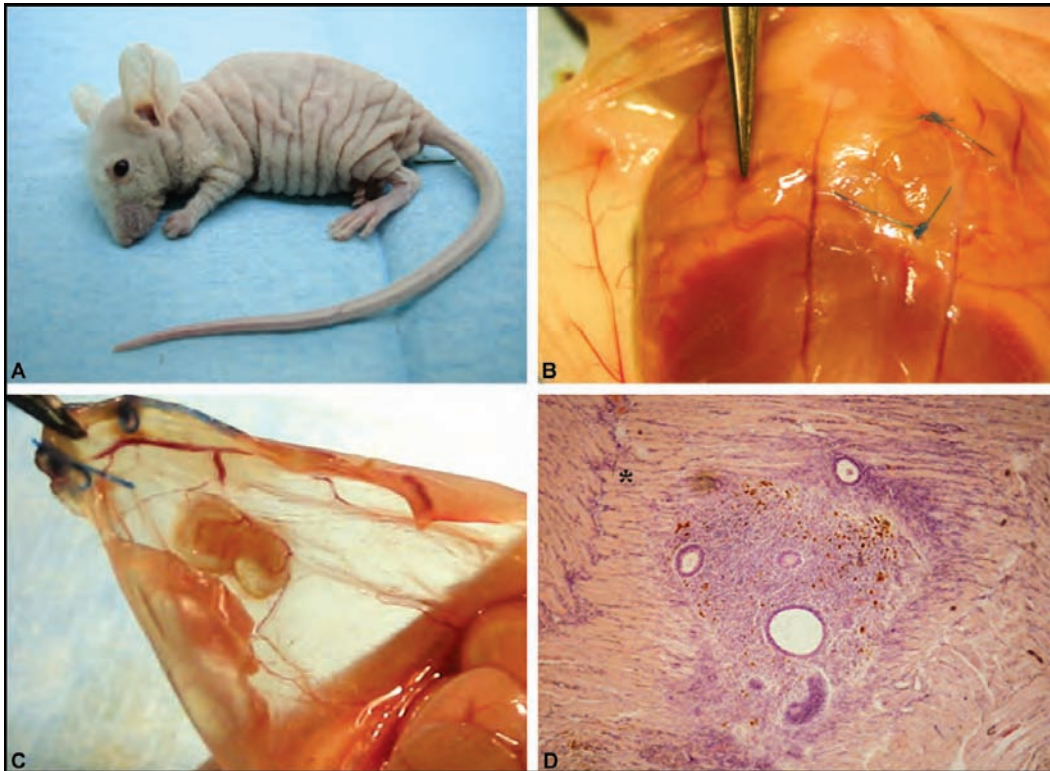
glicol de polietileno-monomethoxy-poliláctico puede ser absorbido por el intestino y se acumula selectivamente en tumores. Este ácido que forma micelas nanopoliméricas fue capaz de inhibir el crecimiento del tumor, sin causar deterioro neurológico en los ratones portadores de tumores. Cuando este fármaco antiangiogénico oral no tóxico es administrado por vía oral, es particularmente eficaz en prevenir el desarrollo de metástasis hepática en los ratones, demostrando que puede ser administrado crónicamente para terapia de cáncer o prevención de metástasis.⁹¹

En los humanos, estos agentes han sido probados para inhibir la angiogénesis en los pacientes oncológicos, en particular con el empleo de Avastin, un anticuerpo humano anti-VEGF usado para este propósito^{92, 83} o rapamicina otro anticuerpo utilizado actualmente para la prevención del rechazo de aloinjertos renales siguientes y otros trasplantes de órganos sólidos^{93- 96} y para integrar en stents liberadores de fármacos para prevenir la re-estenosis tras la angioplastia coronaria.⁹⁷

Sin embargo, la administración sistémica de estos agentes inhibe otros procesos fisiológicos importantes e induce efectos secundarios graves que pueden ser aceptados por pacientes oncológicos y trasplantados en situaciones críticas.⁹⁸ No obstante, aunque estos fármacos pueden ser útiles para disminuir la angiogénesis y la recuperación de lesiones experimentales de endometriosis, su uso clínico como tratamiento de la endometriosis no es aconsejable.



FIGURAS 31-2A a C: Mecanismo de acción anti-angiogénico del agonista de la dopamina. Durante el proceso de la angiogénesis, el VEGF se une a la VEGFR-2 que se encuentra en la superficie de las células epiteliales, promoviendo la fosforilación del receptor y el inicio de la cascada de señalización angiogénica (A). Los neurotransmisores dopamina, utilizados a niveles no tóxicos, se unen a la Dp-R2 (B), promoviendo la endocitosis VEGFR-2 en las células endoteliales y previniendo que VEGF-VEGFR-2 proceda a unirse, un paso crítico en la neoangiogénesis. Como consecuencia de ello, no hay fosforilación del receptor ni cascada de señales (C).



FIGURAS 31-3A to D. Modelo experimental de la endometriosis en ratones desnudos. Ratón desnudo usado en los experimentos (A). Humanos tejido endometrial dentro de la cavidad peritoneal de ratón después de 5 semanas (3 semanas de la implantación + 2 semanas de tratamiento con cabergolina) (B, C). Aspecto microscópico de las lesiones (haematoxilyneosin manchas). El estroma endometrial, las zonas glandulares, se diferencia fácilmente a * el tejido conjuntivo-muscular murino (D).

Agonistas de Dopamina en Tratamiento de Endometriosis

La fisiopatología asociada a la infertilidad en la endometriosis leve-moderada sigue siendo desconocida y hay varias hipótesis para explicarlo. De modo interesante, la severidad de la endometriosis ha sido directamente correlacionada con hiperprolactinemia espontánea o después de la estimulación con diferentes agentes.^{99, 100} La prolactina (PRL) es un inductor potente angiogénico que está presente en el proceso de decidualización y que induce el crecimiento de mama durante el embarazo.¹⁰¹ Experimentalmente, la PRL induce la angiogénesis en otros tejidos como los músculos.^{102, 103} El efecto proangiogénico de la PRL ejerce sus propiedades en los receptores

de los vasos sanguíneos.¹⁰⁴

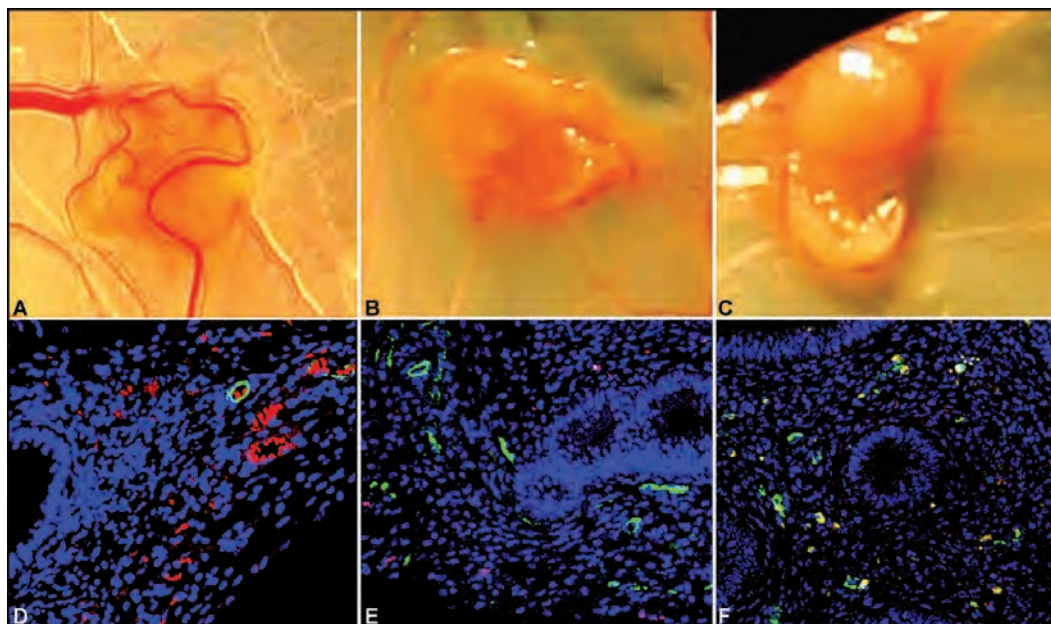
La endostatina antagonista de PRL es una proteína de fusión que combina un agente pro-apoptótico y un agente antiangiogénico. Esta proteína se ha empleado con éxito en el tratamiento del cáncer de mama.¹⁰⁵ Es importante considerar que la endostatina es uno de los agentes utilizados con éxito en el modelo desnudo experimental de endometriosis de NAP.¹²

Aparte de sustancias antiangiogénicas, se ha demostrado que otros productos son eficaces en la regulación del sistema VEGF. El neurotransmisor dopamina, utilizado en niveles no tóxicos, es capaz de promover la endocitosis VEGFR-2 en las células endoteliales, previniendo el proceso de unión de la VEGF-VEGFR-2, un paso crítico en el proceso¹⁰⁶ de neoangiogénesis que evita la fosforilación

Tabla 31-1: acción antiangiogénica de la cabergolina agonistas de la dopamina sobre la endometriosis en ratones determinada por las lesiones por ciento del activo, índice de proliferación, angiogénesis y la actividad del VEGF

	% Lesiones activas	Índice de proliferación	% Nuevos vasos sanguíneos	Actividad VEGF
Control	89.6±5.7	0.12±0.02	75.4±1.6	66.9±1.9
Dosis bajas	58.6±9.7*	0.02±0.01**	13.5±1.1*	12.5±1.0*
Dosis altas	60.4±8.4*	0.03±0.01**	10.8±3.2*	8.3±1.6*

Datos expresados media ± SEM, * p < 0,05 en comparación con el control, ** p < 0,001 en comparación con el control



FIGURAS 31-4A a F: Acción anti-angiogénica del agonista de la dopamina en la endometriosis inducida experimentalmente.

Las lesiones de ratones desnudos (A) mostraron una red vascular rica en comparación con las lesiones de ratones tratados con baja (B) y alta (C) dosis de cabergolina, los cuales presentaron un aspecto blanco y una vascularización menos desarrollada. Para probar la acción antiangiogénica de la cabergolina, la vascularización de las lesiones fue analizada por microscopía confocal (D, E, F). La presencia de vasos sanguíneos teñidos dobles podría ser analizada a través del factor de von Willebrand (FvW, rojo) como un creador de células endoteliales y de alfa-actina del músculo liso (ASMA, verde) como creadora de los vasos sanguíneos maduros. Se puede observar que no todos los vasos de sangre positivos FvW, fueron ASMA positivos, indicando que los vasos maduros así como los de neoformación están presentes en las lesiones de endometriosis (D). En las lesiones de los ratones tratados con bajas (E) y altas (F) dosis de cabergolina, la mayoría de los vasos sanguíneos eran FvW y ASMA positivos, lo cual señala una inhibición del proceso angiogénico.

del receptor y la cascada de señales (**Figura 31-2**). Del mismo modo, los agonistas de la dopamina, como bromocriptina (Bro), ampliamente utilizados en ginecología, incluso durante el embarazo, ejercen la misma acción.¹⁰⁶ Por otra parte, si la relación entre la neoangiogénesis y la PRL es considerada junto con la relación entre la PRL y la endometriosis, y el efecto de la endostatina y la expresión de VEGF en el endometrio ectópico, los agonistas de la dopamina son candidatos obvios para el tratamiento de la endometriosis.

En un estudio reciente, el efecto antiangiogénico de la cabergolina (CB2) sobre la endometriosis inducida experimentalmente fue probado.¹⁶ Un modelo animal heterólogo de endometriosis se desarrolló mediante la introducción de muestras endometriales humanas de donantes de oocitos en el peritoneo de cada ratón (**Figuras 31-3A y B**). Los fragmentos de endometrio humano se introdujeron en la pared peritoneal de los ratones por n-butil-ester adhesivo de cianoacrilato (**Figura 31-3C**). Tres semanas más tarde, el CB2 se administró en dosis diferentes durante dos semanas. Después del tratamiento, los implantes fueron retirados y procesados para técnicas diferentes.

Después de un exhaustivo estudio histológico mediante microscopía óptica, se observó que las lesiones de endometriosis de ratones sin tratar presentaron un estroma celular elevado y un aspecto histológico de reorganización y estructura completa, como se ve en las lesiones típicas de una endometriosis. El estroma endometrial humano que rodea las zonas glandulares se diferencia fácilmente del tejido conjuntivo-muscular murino (**Figura 31-3D**). Sin embargo, en las lesiones tratadas se observó un estroma laxo con celularidad perdida y organización. Una disminución significativa en el porcentaje de lesiones activas en los ratones tratados con dosis bajas y altas de Cb2 con respecto al grupo de control se observó (**Tabla 31-1**). Estos resultados fueron confirmados por un análisis morfométrico, el cual reveló una diferencia significativa entre los grupos en la proporción de glándulas/estroma mostrando menos glándulas en los ratones tratados con diferentes dosis de Cb2 que en los controles y demostrando que el tratamiento Cb2 produjo una disminución en la cantidad de glándulas endometriales.

El estado proliferativo de las células endometriósicas se investigó mediante técnicas inmunohistoquímicas y

de morphometry. El índice proliferativo fue considerablemente inferior en los ratones tratados con dosis bajas y altas de Cb2 que en animales no tratados (**Tabla 31-1**).

Las lesiones macroscópicas se observaron en la pared peritoneal en todos los grupos experimentales con la diferencia que una rica red vascular se observó en las lesiones de endometriosis de los animales de control (**Figura 31-4A**), mientras que las de los animales tratados con Cb2 eran de un color blanquecino y reveló una vascularización menos desarrollada (**Figuras 31-4 B y C**).

Para probar la acción antiangiogénica de CB2, la técnica de inmunofluorescencia y la microscopía confocal que emplea anticuerpos formulados en contra del factor von Willebrand (FvW) presente en las células endoteliales y células musculares lisas vasculares (α SMA-) fueron utilizadas para evaluar el número de vasos sanguíneos maduros (FvW+/ α -SMA+), inmaduros (FvW+/ α -SMA-) en los diferentes grupos (**Figuras 31-4 D a E**), mostrando una diferencia significativa entre los grupos en el cociente de vasos sanguíneos recién creados/maduros (**Tabla 31-1**) e indicando que el tratamiento Cb2 se asocia con una disminución en la cantidad de vasos sanguíneos recién formados. Diversos factores que intervienen en el proceso de angiogénesis también fueron estudiados a nivel molecular y mostraron que el tratamiento Cb2 se asoció claramente con una disminución en la cantidad de vasos sanguíneos recién formados.

El mecanismo molecular por el cual el Cb2 ejerce su acción antiangiogénica también fue demostrado por el estudio del grado de fosforilación de VEGFR-2 en las lesiones inducidas experimentalmente. Un significativo grado menor de fosforilación VEGFR-2 fue revelado en los animales tratados con Cb2, lo cual confirma que el agonista de la dopamina induce la endocitosis VEGFR-2, la prevención de VEGF vinculante y la fosforilación de receptor que bloquea la cascada de la angiogénesis.

En resumen, los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento de las lesiones inducidas endometriósicas establecidas experimentalmente con diferentes dosis de Cb2 produce una disminución significativa en el porcentaje de lesiones activas. La neoangiogénesis se vio afectada a nivel morfológico y molecular en los grupos de tratamiento. La acción de Cb2 sobre las lesiones experimental fue guiada a través del proceso angiogénico, lo cual ocasionó la inhibición de la nuevas redes vasculares desarrolladas por el bloqueo del sistema VEGF.

El uso de inhibidores de la angiogénesis puede tener también algunas desventajas. Estos requieren la administración crónica y es probable que sean especialmente favorables en las primeras etapas de la enfermedad como

son propensos a prevenir la recurrencia después de la cirugía, así como interferir con la formación de nuevos vasos lo que confiere un efecto preventivo. Las lesiones de endometriosis diagnosticadas en las primeras etapas aún no han progresado más allá de la lesión superficial, la cual suele ser altamente angiogénica.^{6,55}

Se han encontrado que varios medicamentos contra el cáncer con potencial antiangiogénico tienen un efecto perjudicial sobre la función reproductora en ambos modelos animales y pacientes.^{107,108} Sin embargo, la preocupación más importante sigue siendo el riesgo de efectos teratogénicos asociados con las terapias antiangiogénicas en caso de embarazo y los efectos secundarios de estos fármacos. Las señales mediadas por células endoteliales de VEGFR-2 son fundamentales para mantener la funcionalidad de los vasos sanguíneos lútea durante el embarazo.¹⁰⁸ En cuanto al tratamiento con TNP-470, se encontró que inhibe totalmente el crecimiento embrionario.¹⁰⁷

Además, una investigación reciente asocia consistentemente al uso de pergolida y cabergolina (otro agonista de la dopamina) para el tratamiento de enfermedades crónicas, como la enfermedad de Parkinson, hiperprolactinemia y el síndrome de piernas inquietas, con una elevada incidencia de la insuficiencia de las válvulas cardíacas.^{109,110} En el contexto de la endometriosis, sería importante explorar el uso de otros agonistas de la dopamina que no podrán llevar el mismo perfil de efectos secundarios.

References

1. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 955:11-22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
3. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111:353-56.
4. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 2001a;16:627-31.
5. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2001b;16:1557-61.
6. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59:681-84.
7. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2007;13:331-42.
8. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis* 2005; 8:147-56.

9. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007; 74:121-30.
10. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gaudie J. Therapeutic Effect of Angiostatin Gene Transfer in a Murine Model of Endometriosis. *Am J Pathol* 2002; 909-18.
11. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CLK, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BDM, Fan T-PD, Smith SK. Antiangiogenic Agents are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 86:2889-99.
12. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ, Bouma-Ter Steege JCA, Thijssen VLJL, Evers JLH, Groothuis PG. Antiangiogenesis Therapy for Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1089-95.
13. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MD, Rohan RM, Efsathiou JA, Short SA, Taylor GA, Folkman J, D'Amato RJ. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005; 84:1144-55.
14. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006;149:137-44.
15. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Vajkoczy P, Menger MD. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2006; 21:262-68.
16. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Saurý A, Garcýa-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Human Reprod* 2009 (in press).
17. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005; 83:793-95.
18. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-51.
19. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction.* 2002; 123:217-26.
20. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, Wing LY. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006; 147:1278-86.
21. Fainaru O, Adini A, Benny O, Adini I, Short S, Bazinet L, Nakai K, Pravda E, Hornstein MD, D'Amato RJ, Folkman J. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis. *FASEB J* 2008; 22:522-29.
22. Folkman J, D'Amore PA. Blood Vessel Formation: What is Its Molecular Basis? *Cell* 1996; 87:1153-55.
23. Risau W. Mechanisms of Angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-74.
24. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85:221-28.
25. Burri PH, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis – the alternative to capillary sprouting. *Mol Aspects Med* 2002; 23:S1-27.
26. Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8:89-99.
27. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 696-98.
28. Haney AF. Endometriosis macrophages, and adhesions. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381:19-44.
29. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:216-22.
30. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:400-12.
31. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-34.
32. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:1686-90.
33. Gargett C, Weston G, Rogers P. Mechanisms and regulation of endometrial angiogenesis. *Reprod Med Rev* 2002; 10:45-61.
34. Wei MH, Popescu NC, Lerman MI, Merrill MJ, Zimonjic DB. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12. *Hum Genet* 1996; 97:794-99.
35. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13:9-22.
36. Watkins RH, D'Angio CT, Ryan RM, Patel A, Maniscalco WM. Differential expression of VEGF mRNA splice variants in newborn and adult hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 1999; 276:858-67.
37. Mustonen T, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *J Cell Biol* 1995; 129: 895-98.
38. Shibuya M. Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1995; 67:281-316.
39. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376:62-66.
40. Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, Smit EF, Pinedo HM. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation. *Oncologist* 2000; 5:45-50.
41. Harmeý JH, Dimitriadis E, Kay E, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:271-78.
42. Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML; Corless C, Soker S, Niknejad K, Peoples GE, Klagsbrun M. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: A potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55:4140-45.
43. Selgas R, del Peso G, Bajo MA, Castro MA, Molina S, Cirugeda A, Sanchez-Tomero JA, Castro MJ, Alvarez V, Corbý A, Vara F. Spontaneous VEGF production by cultured peritoneal mesothelial cells from patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:798-801.
44. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, Charnock-Jones DS. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:402-09.
45. Nagy JA, Masse EM, Herzberg K, Meyers MS, Yeo KT, Yeo TK, Sioussat TM, Dvorak HF. Pathogenesis of ascites tumor growth: Vascular permeability factor, vascular hyperpermeability, and ascites fluid accumulation. *Cancer Res* 1995; 55:360-68.
46. Dunselman GA, Bouckaert PX, Evers JL. The acute-phase response in endometriosis of women. *J Reprod Fertil* 1988; 83:803-08.
47. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997; 99:2851-57.
48. Ogawa H, Nishihira J, Sato Y, Kondo M, Takahashi N, Oshima T, Todo S. An antibody for macrophage migration inhibitory factor suppresses tumour growth and inhibits tumour-associated angiogenesis. *Cytokine* 2000; 12:309-14.

49. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63:929-32.
50. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996;2:40-45.
51. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:924-30.
52. Barcz E, Rózewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79:229-35.
53. Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Takai Y, Fujimoto A, Suenaga A, Maruyama M, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Hepatocyte growth factor concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14:1611-13.
54. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Miura S, Sekine I, Ishimaru T. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 458-66.
55. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Yokomizo R, Noda T, Kimura Y, Okamura K. Erythropoietin concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16:945-48.
56. Szamatowicz J, Ludański P, Tomaszewska I, Szamatowicz M. Chemokine growth-regulated- α : a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16:137-41.
57. Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:883-89.
58. Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Vassiliadis S, Selam B, Mahutte NG. Increased levels of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion. *Hum Reprod* 2003;18:429-32.
59. Suzumori N, Zhao XX, Suzumori K. Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder. *Fertil Steril* 2004; 82:93-96.
60. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2897-2902.
61. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: A key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72:961-69.
62. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest* 1994; 93:17-25.
63. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5212-16.
64. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril* 2004; 81:652-61.
65. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF. Phenotypic and functional studies of leukocytes in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4:702-09.
66. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C; Fukaya T, Yajima A, Bruhat MA. Increased mast cell density in peritoneal endometriosis compared with eutopic endometrium with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:291-94.
67. Fujiwara H, Konno R, Netsu, Sugamata M, Shibahara H, Ohwada M, Suzuki M. Localization of mast cells in endometrial cysts. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 341-4.
68. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-71.
69. Itoga T, Matsumoto T, Takeuchi H, Yamasaki S, Sasahara N, Hoshi T, Kinoshita K. Fibrosis and smooth muscle metaplasia in rectovaginal endometriosis. *Pathol Int* 2003; 53:371-75.
70. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992; 58:929-33.
71. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C; Dechelotte P, Pouly JL, Bruhat MA. Fibrogenesis in peritoneal endometriosis. A semi-quantitative analysis of type-I collagen. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:197-99.
72. Van Voorhis BJ, Huettner PC, Clark MR, Hill JA. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:57-62.
73. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48:50-56.
74. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999; 13:239-53.
75. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105:1589-94.
76. Ruegg C, Dormond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: Mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1654:51-67.
77. Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis* 2002; 5:153-65.
78. Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, Krätzschar J, Haendler B, Schütze N, Regidor PA, Winterhager E. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 399-407.
79. Leu SJ, Chen N, Chen CC; Todorovic V, Bai T, Juric V, Liu Y, Yan G, Lam SC, Lau LF. Targeted mutagenesis of the angiogenic protein CCN1 (CYR61): Selective inactivation of integrin α 6 β 1-heparan sulfate proteoglycan coreceptor-mediated cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279:44177-87.
80. Chen N, Leu SJ, Todorovic, Lam SC, Lau LF. Identification of a novel integrin α 6 β 3 binding site in CCN1 (CYR61) critical for pro-angiogenic activities in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 44166-76.
81. Punyadeera C, Dassen H, Klomp J, Dunselman G, Kamps R, Dijcks F, Ederveen A, de Goeij A, Groothuis P. Oestrogen-modulated gene expression in the human endometrium. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:239-50.

82. Rivera-Gonzalez R, Petersen DN, Tkalcevic G, Thompson DD, Brown TA. Estrogen induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64:13-24.
83. McCarty MF, Liu W, Fan F, Parikh A, Reimuth N, Stoeltzing O, Ellis LM. Promises and pitfalls of anti-angiogenic therapy in clinical trials. *Trends Mol Med* 2003; 9:53-58.
84. Lien S, Lowman HB. Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 181:131-50.
85. Kressin P, Wolber EM, Wodrich H, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76:1220-24.
86. Tan XJ, Lang JH, Liu DY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78: 148-53.
87. Drenkhahn M, Gescher DM, Wolber EM, et al. Expression of angiopoietin 1 and 2 in ectopic endometrium on the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2004; 81:869-75.
88. Park A, Chang P, Ferin M, Xiao E, Zeitoun K. Inhibition of endometriosis development in Rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: S71.
89. Becker CM, Sampson DA, Short SA, Javaherian K, Folkman J, D'Amato RJ. Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration in vitro and endometriosis in a mouse model. *Fertil Steril* 2006; 85: 71-77.
90. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Menger MD. In vivo analysis of angiogenesis in endometriosis-like lesions by intravital fluorescence microscopy. *Fertil Steril* 2005; 84: 1199-209.
91. Benny O, Fainaru O, Adini A, Cassiola F, Bazinet L, Adini I, Pravda E, Nahmias Y, Koirala S, Corfas G, D'Amato RJ, Folkman J. An orally delivered small-molecule formulation with antiangiogenic and anticancer activity. *Nat Biotechnol.* 2008; 26:799-807.
92. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29:10-14.
93. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, MacDonald AS. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001; 7:701-08.
94. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int* 2005; 18: 261-77.
95. Lee VW, Chapman JR. Sirolimus: its role in nephrology. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:606-14.
96. Mota A. Sirolimus: a new option in transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:479-87.
97. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehili J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schömig A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294:819-25.
98. Via LE, Gore-Langton RE, Pluda JM. Current clinical trials administering the antiangiogenesis agent SU5416. *Oncology* 2000; 14:1312-23.
99. Gregoriou G, Bakas P, Vitoratos N, Papadias K, Goumas K, Chrysocopoulos A, Creatsas G. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:48-51.
100. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res.* 2001; 33:216-20.
101. Reese J, Binart N, Brown N, Ma WG, Paria BC, Das SK, Kelly PA, Dey SK. Implantation and decidualization defects in prolactin receptor (PRLR)-deficient mice are mediated by ovarian but not uterine PRLR. *Endocrinology* 2000; 141:1872-81.
102. Ko JY, Ahn YL, Cho BN. Angiogenesis and white blood cell proliferation induced in mice by injection of a prolactin-expressing plasmid into muscle. *Mol Cell* 2003; 15:262-70.
103. Malaguarnera L, Pilastro MR, Quan S, Ghattas MH, Yang L, Mezentsev AV, Kushida T, Abraham NG, Kappas A. Significance of heme oxygenase in prolactin-mediated cell proliferation and angiogenesis in human endothelial cells. *Int J Mol Med* 2002; 10:433-40.
104. Merkle CJ, Schuler LA, Schaeffer RC Jr, Gribbon JM, Montgomery DW. Structural and functional effects of high prolactin levels on injured endothelial cells: evidence for an endothelial prolactin receptor. *Endocrine* 2000;13: 37-46.
105. Beck MT, Chen NY, Franek KJ, Chen WY. Prolactin antagonist-endostatin fusion protein as a targeted dual-functional therapeutic agent for breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63:3598-604.
106. Basu S, Nagy JA, Vasile E, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001; 7:569-74.
107. Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res* 1997; 57:81-86.
108. Pauli SA, Tang H, Wang J, Bohlen P, Posser R, Hartman T, Sauer MV, Kitajewski J, Zimmermann RC. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 pathway is critical for blood vessel survival in corpora lutea of pregnancy in the rodent. *Endocrinology* 2005; 146:1301-11.
109. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356:29-38.
110. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39-46.

Capítulo Nueva Entrega de las Drogas 32 Clásicas: Intrauterina o Intravaginal

Introducción: Nuevas Vías de Administración de Hormonas

En los últimos años, los nuevos tratamientos para la endometriosis han sido investigados. A raíz de las evidencias recientes de que el tratamiento hormonal por vía vaginal o intrauterina se está convirtiendo de uso actual para el tratamiento de reemplazo hormonal posmenopáusico, de la anticoncepción o la menorragia, la administración de progestágenos, como el levonorgestrel y el danazol, es una respuesta a algunos problemas relacionados con la gestión a largo plazo de la endometriosis.

Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel

Levonorgestrel, derivado del 19-nortestosterone, es una progestina potente con actividad androgénica y anti-estrogénica sobre el endometrio,¹ utilizada para diversos trastornos ginecológicos. Un dispositivo intrauterino que libera 20 mg/día de levonorgestrel (DIU-Lng) ha sido desarrollado y utilizado para la anticoncepción y para el sangrado uterino anormal. La administración local de levonorgestrel tiene un profundo efecto sobre el endometrio, el cual se atrofia e inactiva, aunque por lo general la ovulación no se contiene. Dado que un tratamiento sea seguro y eficaz constituye un elemento esencial en la investigación clínica actual sobre la endometriosis sintomática; éste ha sido estudiado para el tratamiento de estas pacientes.

La administración intrauterina de levonorgestrel con una distribución directa a los tejidos pélvicos implica una concentración local superior a sus niveles de plasma. Esto podría traducirse en una eficacia superior con escasos efectos adversos, debido a la ausencia del efecto de primer paso hepático y la dosis baja del fármaco administrado.

Sin embargo, los efectos secundarios típicos de los progestágenos son reportados y relacionados con una absorción relativa del útero de levonorgestrel. De hecho, Lockhat et al 2 observaron concentraciones de levonorgestrel en el orden de 300-400 pg/ml meses después de la inserción del DIU-Lng que sugiere que la progestina liberada por el DIU es parcialmente absorbida por la red vascular sub-endometrial. El DIU-Lng se ha utilizado en pacientes con lesiones de endometriosis ovario peritoneal superficial, rectovaginal y recurrentes, y también como una medida de postoperatorio.

Lockhat et al estudiaron a un grupo de mujeres en edad reproductiva con sospecha clínica y confirmada por laparoscopia de endometriosis sintomática mínima a moderada. Ellas recibieron el DIU-Lng durante 6 meses. Mejoras significativas en la severidad y frecuencia del dolor y los síntomas menstruales, con el 68% de los casos eligiendo continuar con el dispositivo después de 6 meses de tratamiento.²

Los datos de seguimiento de 3 años sobre las pacientes incluidas en el ensayo de 6 meses que solicitaron la continuación del tratamiento con el DIU-Lng mostraron una mejoría en los síntomas.³ Los mayores cambios en el dolor o pérdida de sangre se registraron entre el pre tratamiento y la evaluación de 12 meses. Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico comparó la eficacia del DIU-Lng vs el depósito de leuprolide, (3.75 mg/28 días), en el control del dolor relacionado con la endometriosis en un período de 6 meses, y mostró una disminución del dolor pélvico sustancial desde el primer mes de tratamiento en todo el período de estudio, sin diferencias significativas entre los grupos (**Figura 32-1**).⁴

El DIU-Lng ha sido propuesto como tratamiento de elección para la endometriosis sintomática, ya que no provoca hipoestrogenismo y sólo requiere una intervención

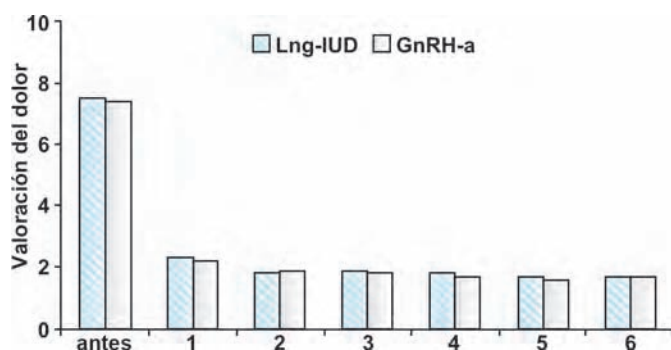


FIGURA 32-1: Control del dolor pélvico en mujeres con endometriosis sometidas a DIU-Lng o GnRH-a.^{4,20}

médica para su introducción (cada 5 años). Vercellini et al estudiaron un grupo de mujeres que no deseaban concebir que fueron intervenidas quirúrgicamente de manera conservadora para la endometriosis en los últimos 12 meses y no querían someterse a una cirugía mayor: mostraron una reducción de la severidad en la dismenorrea, así como una buena satisfacción en pacientes evaluadas después de 1 año de terapia.⁵ Un estudio piloto reveló que la frecuencia y severidad de la recurrencia de la dismenorrea se reduce al 1 año de seguimiento en mujeres en las que un DIU-Lng se inserta inmediatamente después de la cirugía laparoscópica de la endometriosis (90%) en comparación con las mujeres tratadas con cirugía laparoscópica sola (55%).⁶ También la dispareunia y las puntuaciones de dolor no menstrual se redujeron en mayor medida con el uso postoperatorio de DIU-Lng. Los efectos secundarios fueron notificados por ocho de las 20 pacientes asignadas a la inserción de DIU-Lng (distensión en seis pacientes, aumento de peso en seis pacientes, dolor de cabeza en tres pacientes, seborrea y acné en dos pacientes, sensibilidad mamaria en una paciente, disminución de la libido en una de paciente y dolor de la pelvis en una paciente), pero se consideraron que eran tolerables. A los 12 meses, el 75% de las pacientes en el grupo de cirugía más DIU-Lng estaban satisfechas o muy satisfechas en comparación con 50% en el grupo que solo recibió cirugía.

El uso de un DIU-Lng en las mujeres con endometriosis otorga varias ventajas sobre otros tratamientos convencionales sistémicos (tales como, evitar la necesidad de la administración repetida, anticoncepción eficaz, menos efectos secundarios) y muestra un alto cumplimiento de las pacientes durante los tratamientos a largo plazo. Aunque pueden ser costosos al principio, los costos finales acumulativos son menores que los otros medicamentos. Las mujeres deben ser informadas de que, durante los primeros 3-4 meses de uso, los principales trastornos menstruales son esperados, incluyendo el manchado, el

sangrado prolongado o continuo e incluso la menorragia. Después del primer año de uso, pocas mujeres informan sangrado intermenstrual y un 20-30% son amenorreicas. Esto es relevante puesto que la dismenorrea es el síntoma más frecuente en pacientes con endometriosis. La tasa de expulsión del dispositivo es de más de 5% y el riesgo de infección pélvica es de aproximadamente 1.5%.⁷ En consecuencia, el perfil de paciente recomendada es de mujeres que tuvieron hijos sin antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria. La nuliparidad no es una contraindicación, pero el uso de los DIU en úteros menores puede estar asociado con calambres uterinos aumentados. Esto podría ser particularmente preocupante en pacientes con dismenorrea severa asociada a la endometriosis. Por último, hay limitada información disponible sobre el riesgo de formación de endometrioma durante largos periodos de tratamiento. De hecho, se ha demostrado que el desarrollo de quistes ováricos endometriósicos está asociado con la ovulación y puesto que el DIU-Lng no suele inhibir la ovulación puede constituir un inconveniente específico del DIU-Lng en comparación con otras formas de progestágeno.⁸

En la práctica actual, se da por sentado erróneamente que los tratamientos médicos no son eficaces para la endometriosis rectovaginal. Esta creencia, basada en un modelo reportado de un patrón receptor diferente de endometrio eutéptico, lleva a la conclusión obvia de que la cirugía es la única opción terapéutica razonable y por lo tanto expone a las mujeres a una morbilidad potencialmente grave, especialmente si los procedimientos son realizados por ginecólogos que no están específicamente capacitados en este campo difícil y técnicamente exigente.⁹ Este abordaje clínico debe ser impugnado, ya que en estas pacientes se pueden obtener buenos resultados con fármacos seguros, tolerables y de bajo costo que pueden utilizarse durante períodos prolongados de tiempo.

El DIU-Lng resultó en un tratamiento eficaz para la endometriosis rectovaginal en un grupo de mujeres sintomáticas que se habían sometido previamente a cirugía conservadora sin extirpación de las lesiones profundas.¹⁰ A 1 año de seguimiento, la dismenorrea que había sido moderada o grave en todos los casos y el dolor pélvico no menstrual estaban ausentes, con una reducción de la dispareunia profunda en todas las pacientes durante todo el tratamiento. La ecografía transrectal mostró una reducción ligera pero significativa en las lesiones rectovaginales después de 6 meses de tratamiento.

El mecanismo de acción del DIU-Lng es un receptor mediado por efecto del levonorgestrel que puede alcanzar focos de endometriosis a través de la circu-

lación sanguínea o la difusión directa desde el útero.¹¹ Otro mecanismo de acción podría ser la oligomenorrea secundaria y la consiguiente reducción en el sangrado cíclico en sitios ectópicos del endometrio. El alivio de los síntomas orgánicos, tales como dispareunia profunda y tenesmo rectal se debe probablemente a una disminución en el tamaño de las placas rectovaginales fibronodulares y una disminución en la condición intra- y perilesional inflamatoria.

Dispositivo Intrauterino Liberador de Danazol

El danazol es un agente oral androgénico que interfiere en los receptores de la progesterona en las células del endometrio o endometriósicas, asociado con un aumento de los niveles séricos de andrógenos y una modulación de los receptores estrogénicos.¹² La justificación de este enfoque es interferir con la actividad cíclica del ovario, por lo tanto obstaculizar los mecanismos patogénicos que conducen a la aparición de los síntomas del dolor asociado a la endometriosis. El efecto puede ser también relacionado con una función inmune, antiangiogénica y anti-inflamatoria.¹²

El danazol representó el patrón oro del tratamiento en la década de 1980. Múltiples estudios demuestran su eficacia en la reducción de los síntomas de dolor asociados a la endometriosis.¹²⁻¹⁴ El danazol actúa directamente sobre el tejido endometriósico *in vitro* para inhibir la síntesis de ADN e induce la apoptosis.

Sin embargo, similar a otros tratamientos de supresión, los síntomas suelen comenzar después de la interrupción; por otra parte, aunque el danazol es menos costoso que los análogos de la GnRH, su uso se asocia con notables efectos androgénicos/anabólicos. Los efectos secundarios más comunes son aumento de peso, retención de líquidos, atrofia mamaria, acné, piel grasa, los sofocos y el hirsutismo.¹² Por lo tanto, el danazol administrado por vía oral se ha utilizado comúnmente en el tratamiento médico del dolor asociado con la endometriosis, pero su uso está muy limitado por la gravedad de los efectos secundarios, particularmente en las terapias a largo plazo, con un bajo cumplimiento consecuente del paciente.

Puesto que se sabe que danazol actúa directamente sobre el tejido endometriósico *in vitro* para inhibir la síntesis de ADN e inducir apoptosis y también que puede ser adsorbido, se investigó una administración local, intrauterina o vaginal. El informe mostró que el danazol administrado en la cavidad uterina se transporta directamente al tejido adenomiótico y luego en los tejidos

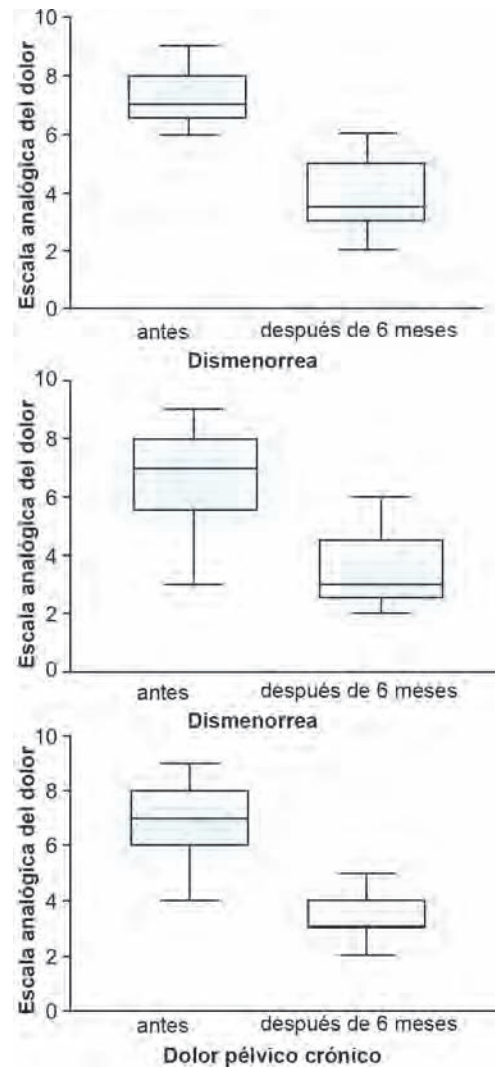


FIGURA 32-2: La puntuación analógica del dolor en mujeres con dolor crónico antes y a los 6 meses de seguimiento de la terapia con dispositivos intrauterinos cargados con danazol.¹⁶

circundantes y las concentraciones séricas son más bajas que la administración oral.¹⁵

La inserción del dispositivo intrauterino lleno de danazol en las mujeres con adenomiosis mostró una buena eficacia no sólo en la remisión de la dismenorrea e hipermenorrea, sino también en pacientes infértiles permitiendo la concepción después de su eliminación.¹⁵

Más tarde, un estudio prospectivo demostró la eficacia de la liberación intrauterina continua (6 meses) de danazol en dismenorrea, dolor pélvico crónico y dispareunia asociada a la endometriosis moderada o grave diagnosticada en una laparoscopia realizada previamente por la presencia de quistes ováricos o infertilidad inexplicada.¹⁶

El sistema intrauterino cargado de danazol con 400 mg de danazol (Fuji Latex, Tokio, Japón) se insertó en

la cavidad uterina dentro de los 7 días del ciclo menstrual, con anestesia local y el dispositivo se mantuvo luego de 6 meses sin tratamiento médico adicional.¹⁵⁻¹⁶ La dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico mostraron un descenso estadísticamente significativo después del primer mes de tratamiento ($p < 0.01$), con un efecto persistente durante 6 meses (**Figura 32-2**). El único efecto secundario local fue manchado durante el primer mes de aplicación en dos casos. En un caso, el DIU se retira y se sustituye 2 meses más tarde porque se había desalojado. Estos resultados mostraron que este sistema intrauterino de danazol representa un tratamiento eficaz y conservador para el alivio de los síntomas dolorosos asociados a la endometriosis y para el control de la menorragia relacionada con la adenomiosis. Sin embargo, algunas dificultades químico-farmacéuticas no permiten la continuación de estas investigaciones.

Administración Vaginal de Danazol

La administración vaginal de danazol ha sido probada con resultados alentadores en las mujeres con endometriosis. El danazol vaginal para el tratamiento de la endometriosis ha sido administrado por el anillo, el gel o la cápsula.

El danazol fue administrado a través de la vagina mediante el uso del sistema anillo vaginal de distribución de droga con contenidos de 1500 mg. Esta terapia fue efectiva para el tratamiento de la endometriosis infiltrante profunda, dando lugar a una cura de la dismenorrea y del dolor en el fondo de saco dentro de 3 meses, y de induración o nódulos en el fondo de saco dentro de los 7 meses.¹⁷ No se observó atrofia del endometrio durante la terapia con danazol en anillo vaginal y la concepción se produjo durante la inserción del anillo vaginal de danazol en 17 de las 31 mujeres infértiles con endometriosis infiltrante profunda y en dos de cada ocho mujeres infértiles con quistes ováricos endometriósicos. Las concentraciones séricas de danazol resultaron casi indetectables durante el tratamiento con anillo vaginal de danazol, lo que explica por qué la ovulación y la concepción puede ocurrir y los efectos secundarios generales son muy raros. El danazol se absorbe por la mucosa vaginal y llega a la endometriosis infiltrante profunda a través de la difusión.¹⁷

En un estudio de casos y controles, la administración vaginal de un gel que contenía el danazol (100 mg / día en 0.2 ml) durante cuatro meses redujo efectivamente la dismenorrea y dolor pélvico crónico relacionado con la endometriosis en 24 mujeres.¹⁸

La eficacia de la píldora danazol por vía vaginal (200 mg/día) auto-administrada durante 12 meses ha

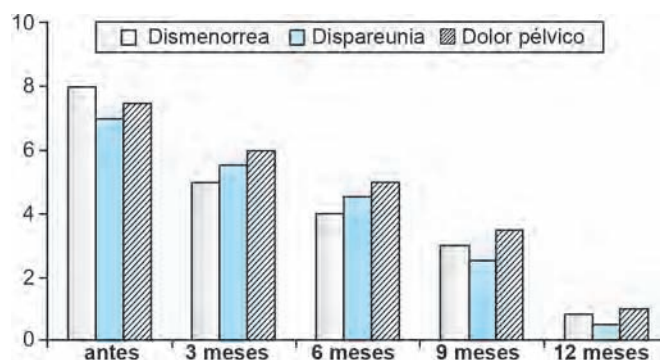


FIGURA 32-3: Los síntomas del dolor evaluados mediante una escala visual análoga durante el tratamiento de seguimiento de 12 meses con danazol vaginal.¹⁹

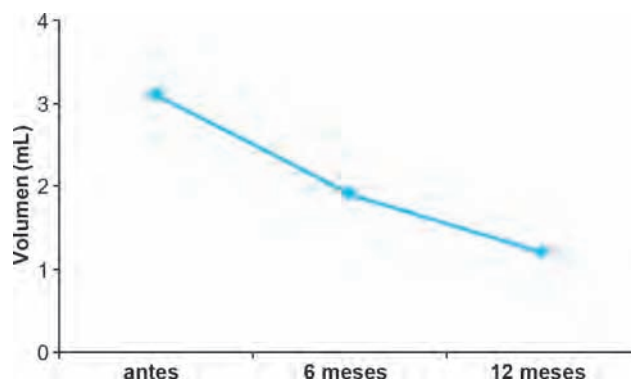


FIGURA 32-4: Media \pm SD de volumen de placas rectovaginales evaluadas mediante ecografía antes y durante el tratamiento con danazol vaginal ($p < 0.05$).¹⁹

sido evaluada también.¹⁹ Tras una cirugía laparoscópica anterior, estas pacientes refirieron una dispareunia severa recurrente, dismenorrea y dolor pélvico debido a la endometriosis infiltrante profunda. Antes y cada tres meses durante el tratamiento, se utilizó una escala visual análoga del dolor. La ecografía transvaginal y transrectal se realizó antes y después de 6 y 12 meses de tratamiento.

La dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico disminuyeron significativamente dentro de 3 meses y desaparecieron después de 6 meses de tratamiento, con un efecto persistente durante los 12 meses de tratamiento (**Figura 32-3**). El ultrasonido mostró una reducción de la nodularidad en el tabique rectovaginal en un plazo de 6 meses (**Figura 32-4**). El tratamiento médico no afectó a los parámetros metabólicos o trombofílicos; pocos efectos adversos locales vaginales fueron referidos.

El danazol vaginal resultó un tratamiento médico eficaz para los diversos síntomas dolorosos en las mujeres con endometriosis recurrente infiltrante profunda y, debido a la falta de efectos adversos significativos, puede ser propuesto como alternativa a la nueva cirugía.

Las ventajas de la terapia con danazol vaginal en comparación con el danazol oral y el tratamiento análogo de GnRH son las siguientes: (i) la dismenorrea y dolor pélvico severo, inducidos por la endometriosis infiltrante profunda, se curan más rápidamente con la terapia vaginal, (ii) no tiene efectos secundarios generales asociados, (iii) la concepción puede ocurrir incluso durante la terapia.

El tratamiento vaginal de danazol en la adenomiosis uterina y en quistes ováricos endometriósicos permanece pendiente para ser investigado.

Conclusión

En conclusión, la administración local de danazol, tanto intrauterina y vaginal, ha demostrado ser un tratamiento eficaz y conservador para la dismenorrea, dolor pélvico crónico y dispareunia asociada con adenomiosis y endometriosis profunda. Sin embargo, la administración intrauterina de levonorgestrel mostró buena efectividad, efectos adversos limitados y un cumplimiento creciente del paciente durante el tratamiento de endometriosis a largo plazo. Además, como ventajas adicionales, el DIU-Lng no provoca hipoglucemia-estrogenismo, convirtiéndose en el tratamiento de elección en los casos de dolor pélvico crónico asociado a endometriosis en las mujeres que no quieren concebir.

References

1. Salmi A, Pakarinen P, Peltola AM, et al. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 1110-15.
2. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179-84.
3. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789-93.
4. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-98.
5. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-08.
6. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305-09.
7. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 39-48.
8. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 359-65.
9. Ford J, English J, Miles WA, et al. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
10. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-88.
11. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-08.
12. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-89.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines n. XX, 2005. The investigation and management of endometriosis.
14. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000068.
15. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000; 74: 412-13.
16. Cobellis L, Razzi S, Fava A, et al. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhoea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 239-40.
17. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1952-56.
18. Janicki TI, Dmowsky WP. Intravaginal danazol significantly reduces chronic pelvic pain in women with endometriosis. Supplement to the Journal of the Society for Gynecologic Investigation (SGI) 2004 Annual Meeting, abs n. 266.
19. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 789-94.
20. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 197-208.

Sección **8**

**Futuras
Tendencias**

Capítulo 33

Nuevas Drogas en Proyecto

Introducción

Los primeros capítulos de este libro han demostrado que la endometriosis es un trastorno muy común con un amplio espectro de síntomas que varía desde formas asintomáticas (a menudo, sólo se identifica durante la investigación de la infertilidad) hasta un intenso dolor. La endometriosis se caracteriza por la presencia de un crecimiento ectópico de estrógeno sensible de tejido endometrial dentro de la cavidad peritoneal. Los sitios comunes para los explantes del endometrio incluyen el peritoneo y los ovarios, aunque ninguno de los órganos dentro de la cavidad peritoneal es un blanco potencial. En algunas incidencias, se ha demostrado que el tejido endometrial se mueve hacia un campo con localización en los pulmones y muy raramente en los brazos o el cerebro. Por su naturaleza, esta condición se asocia típicamente con sus signos y síntomas externos y como tal es generalmente caracterizado por un espectro de dolor, dependiendo de la severidad y/o localización de las lesiones, con una endometriosis que también actúa como causa común de la infertilidad. Hasta hace poco la falta de buenos biomarcadores había dejado la laparoscopia como la única verdadera herramienta de diagnóstico para esta condición, promoviendo más el enfoque de la “caja negra” para el tratamiento de la endometriosis y la falta de avances en nuevas terapias.

Como también hemos visto en los capítulos anteriores, ya hay un gran número de terapias disponibles en esta indicación, sin embargo, en términos generales, estas se dividen en tres categorías: quirúrgica, alivio del dolor o terapias hormonales. La intervención quirúrgica en esta indicación puede ser a la vez terapéutica y de diagnóstico en la forma de la laparoscopia. La cirugía terapéutica todavía tiene un papel importante que desempeñar en el tratamiento actual, puesto que la endometriosis es una

fuente frecuente de infertilidad. La cirugía ofrece una opción terapéutica para mujeres que desean quedar embarazadas, ya que es independiente de los moduladores hormonales, los cuales a su vez afectan la fertilidad. La cirugía terapéutica en la endometriosis es a menudo una solución rápida, con una repetición de cirugía requerida en 36% de las pacientes que se someten a procedimientos; como resultado, ésta se utiliza a menudo en combinación con la terapia endocrina. En última instancia, la endometriosis responde por un importante número de histerectomías realizadas. Este modo de tratamiento representa un curso de acción altamente invasivo y drástico, del cual deberíamos estar tratando de alejarnos con cualesquiera nuevas terapias.

Las terapias medicinales para esta enfermedad, en términos generales, han cambiado poco en los últimos dos decenios. La endometriosis ha sido pasada por alto en el descubrimiento de drogas como una indicación primaria, basando así muchos de los tratamientos actuales en un enfoque sintomático, como el alivio del dolor. Aunque el alivio del dolor es, evidentemente, una de las principales preocupaciones, la prevención de daños irreversibles también debe ser una prioridad, incluso si la fecundidad no es actualmente de importancia para la paciente. Por otra parte, la mayoría de las terapias persiguen esta progresión de enfermedades mediante el bloqueo del crecimiento endometrial de estrógeno mediado, al cual este tejido es muy sensible. Todas las terapias medicinales actuales dirigidas a la progresión utilizan las vías endocrinas para el modo de acción y, como tal, muchas de las disponibles vienen directamente de las indicaciones de la oncología. Estos agentes ofrecen un amplio espectro de modulación hormonal a la ablación total que, si bien es efectiva, lleva a la alternativa de efectos secundarios desagradables. La mayoría de estas terapias son incompatibles con la fer-

tilidad y algunas resultan en la menopausia prematura, todo lo que sea reversible.

Una razón para el actual enfoque de la terapia medicinal de endometriosis es el dogma de larga data que atribuye tal condición a la menstruación retrógrada (RM). La RM se propone como una de las causas de la endometriosis por Sampson en 1927, lo que sugiere que la incidencia de esta afección se debió al paso de tejido endometrial por las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal durante la menstruación.¹ Si bien este concepto es en parte cierto, por décadas esto dio a la endometriosis una causa anatómica en vez de mecánica. El resultado es una aceptación general de que puede ser imposible tratar pacientes 'propensas' a la endometriosis sin la interrupción de su ciclo menstrual normal, ya que no hay diferencia en sus tejidos. Más recientemente, sin embargo, se ha observado que el tejido endometrial de RM se produce en 90% de las mujeres.² Esta alta incidencia de RM sugiere que no es el paso del tejido endometrial a la cavidad peritoneal de las enfermas lo que las distingue de las mujeres normales. Si bien no hay duda de que la endometriosis depende del pasaje de RM como una fuente de material endometrial, su agresivo crecimiento, la supervivencia y el desarrollo de la endometriosis sintomática se deben a factores adicionales. Por lo tanto, la diferencia en la incidencia de la RM y la endometriosis es altamente sugestiva ya sea de un aumento en un factor / es de supervivencia, o de la falta de una señal de apoptosis en las que sufren de esta condición. La evidencia parece sugerir que existe un importante constitutivo inflamatorio/inmune en la endometriosis, con un gran número de leucocitos infiltrantes, en particular macrófagos. Estas observaciones también se combinan con ambos aumentos en las quimiocinas, los localizados y los circulantes. Las diferencias se observan en la forma en que el sistema inmune responde a RM; en las pacientes que no tienen endometriosis, el sistema inmunológico elimina por completo el material endometrial de la cavidad peritoneal, mientras que en las de endometriosis se asocia el tejido con una respuesta inmune profunda, pero hay un fallo para eliminar estas células. Por otra parte, algunos observadores han señalado también que la endometriosis se asocia a menudo con otras patologías, que son anatómicamente independientes pero que se sabe tienen factores significativos relacionados del sistema inmunológico.³ Actualmente no hay una respuesta definitiva a la cuestión de la supervivencia y al crecimiento de los explantes de tejidos, aunque hay posibles dianas moleculares que pueden prevenir el deterioro de la RM a la endometriosis, sin el uso de terapias hormonales drásticas. Hay una

clara necesidad médica insatisfecha en esta indicación, con nuevas terapias dirigidas a impedir la supervivencia de las células del endometrio fuera del útero.

Terapia Actual en Proyecto

Desarrollo de Medicamentos

El principal objetivo de este capítulo son los nuevos objetivos en la endometriosis, sin embargo, varios de los tratamientos más desarrollados en proyecto ya se han discutido en profundidad en los capítulos anteriores, en particular los relacionados con análogos de la GnRH, anti-angiogénesis (VEGF) y los inhibidores de la aromatasa. Como resultado de la superposición de estos capítulos, estas áreas no se discutirán, concentrándose en cambio en los objetivos anteriores y el proyecto. Una excepción a esto es el área de análogos de la GnRH que será abordada como un ejemplo.

El desarrollo de fármacos, como es de esperar, se rige por el costo y el riesgo; como tal, muchos tratamientos en proyecto representan mejoras de las vías utilizadas anteriormente y las metas. La situación análoga de GnRH discutida a continuación presenta un buen ejemplo de esta situación. Los nuevos objetivos y los proyectos terapéuticos en última instancia exitosos dependen no sólo de si el fármaco funciona, sino también de si sus ventas cubrirán los costos de desarrollo y producción. El costo promedio de producción de drogas se ha estimado en \$1 billón, cifra que incluye el gran número de proyectos (> 20% de los proyectos) que fallan en el ámbito clínico.^{4,5} No es sorprendente que la industria es muy conservadora en los objetivos que ésta empuja. La mayoría de las drogas fallan porque o bien no funcionan o son tóxicas. Con la gran mayoría de la inversión realizada en las últimas etapas de desarrollo clínico, esto representa un gran riesgo, lo que explica el refinamiento de las drogas y la reutilización de vías terapéuticas establecidas.

Análogos de GnRH

La regulación clara del crecimiento endometrial por el estrógeno continúa haciendo la modulación de esteroides el blanco primario para el tratamiento de la endometriosis. Los efectos secundarios de cualquier ablación son evidentemente insatisfactorios, pero el proceso proporciona un alivio profundo de los síntomas, a costa de la menopausia y/o infertilidad. Es, sin embargo, posible encontrar una casa a mitad de camino en la ablación; mejorar el perfil de la droga del producto y eliminar algunas de las otras contraindicaciones de estos tratamientos.

La terapia endocrina es muy eficaz en el bloqueo de

crecimiento del endometrio y, al mismo tiempo, reducir el tamaño de las lesiones. Sus efectos son, sin embargo, no necesariamente limitados a los tejidos de la endometriosis. Aunque ya se señala antes en este libro, es importante mencionar el uso de análogos de la hormona gonadotrofina de liberación (GnRH) que siguen teniendo un papel en el descubrimiento de fármacos. Los análogos de la GnRH actúan directamente sobre la hipófisis para bloquear la liberación circadiana de las gonadotrofinas. Como resultado, los análogos de GnRH llevan a la ablación completa similar a la menopausia prematura, lo cual resulta en los sofocos, la hinchazón abdominal, la redistribución de la grasa y la infertilidad. Los actuales análogos péptidos de GnRH con licencia, Goserelina y Leuprolide utilizados en la endometriosis, son ejemplos de los agonistas del receptor de GnRH (GnRHR). Los agonistas parecen funcionar, al principio, desensibilizando los receptores hipofisarios luego sub-regulándolos con la exposición continua debido a la falta de retroalimentación. La desventaja del uso de un agonista de los receptores de esta manera es que hay una estimulación elevada inicial o inflamación, lo cual resulta en un aumento de la producción de gonadotropina que conduce a una primera fase de mayor crecimiento. El uso de la terapia con agonistas toma unos cuantos días para regular a la baja el GnRHR y bloquear la producción decreciente de esteroides. Además, al retirar la terapia, también se toma algún tiempo antes de que la vía de acceso es restaurada.

Más recientemente se han logrado avances en el desarrollo de una serie de antagonistas GnRHR y los ejemplos incluyen Cetrorelix y Degarelix.⁶ La ventaja del antagonista sobre la terapia con agonistas es que hay una casi

inmediata regulación descendiente en la liberación de gonadotrofinas, lo cual resulta en una rápida reducción en el tamaño del tejido endometrial y los correspondientes dolores, sin inflamación de los análogos agonistas. También esta terapia es mucho más rápidamente reversible que los fármacos agonistas, puesto que el receptor se mantiene. A diferencia de los agonistas, los antagonistas de la GnRHR también incrementan las posibilidades de dosificación y regímenes de tratamiento. Los agonistas, aunque más baratos, son inflexibles y requieren una alta dosis terapéutica para desensibilizar los receptores para algún efecto beneficioso. Los intentos anteriores con antagonistas llevaron a la liberación de histamina, temas relacionados con su secuencia de no ser huésped pero estos se han superado con los últimos análogos. Una desventaja de ambas terapias de agonistas y de antagonistas es que son péptidos que restringen las vías de administración.

Supervivencia y Metas del Factor de Crecimiento

Factor de Necrosis Tumoral Alpha (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un regulador esencial de la respuesta inflamatoria que ocurre tanto como un factor de circulación así como de superficie (Figura 33-1). Hay dos receptores de TNF- α , TNF- α de tipo I (TNFR1) y TNF- α tipo II (TNFR2); el primero tiene un dominio de muerte intracelular, mientras que la función del último es más difícil de definir. Los dos receptores se expresan diferencialmente llevando a un crecimiento celular, muerte, migración y diferenciación dependiente del contexto.⁷ El TNF- α representa un objetivo importante alternativo en la endometriosis, el cual

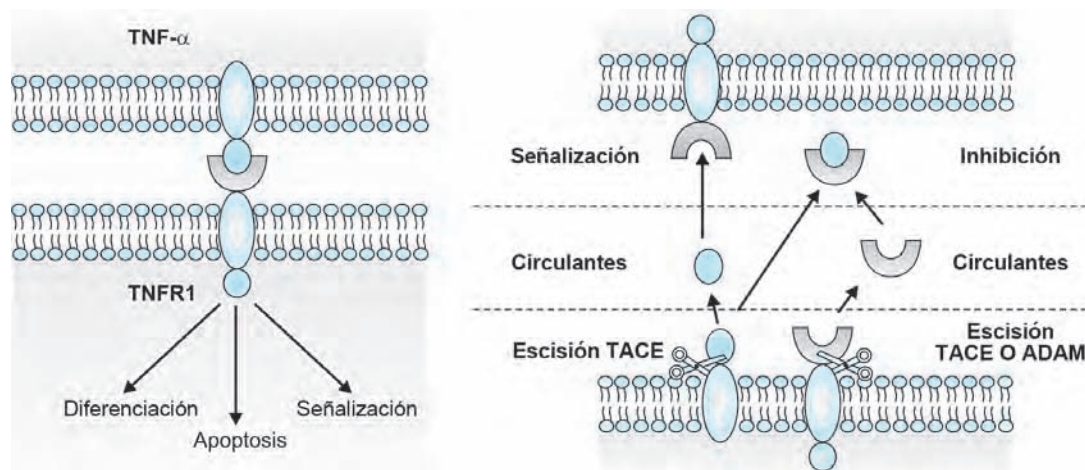


FIGURA 33-1: Señalización de TNF- α (A) Señalización de célula de contacto mediada a través de la superficie de unión de TNF- α y TNFR. (B) El clivaje del dominio extracelular del TNF- α por TACE conduce a la circulación de TNF- α y a la actividad periférica. El clivaje del receptor TNFR sea por TACE u otro ADAM conduce al inhibidor endógeno soluble del TNF- α circulante.

aparece como resultado del interés en el papel actual del sistema inmunológico en la manifestación clínica de la enfermedad. Principalmente producido por los macrófagos, el TNF- α demuestra una creciente expresión local de la endometriosis y se sabe que ambos están implicados en el proceso inflamatorio y el aumento en la expresión de las citoquinas IL-1, IL-6 y el interferón gamma. Se sugiere también que el TNF- α participa en el proceso de invasión del endometrio a través de la sobre-regulación de la expresión de MMP-1 y MMP-3. Los niveles promedio más altos de TNF- α presentes en la endometriosis también pueden tener efectos directos sobre la fertilidad ya que se ha demostrado que esta citoquina tiene efectos perjudiciales sobre la supervivencia de los espermatozoides. Un número de estudios han examinado el uso de bloqueadores de (TNF), sin embargo los resultados de estos estudios han sido dispares.^{8,9} Los estudios que utilizaron diversos bloqueadores han identificado diferentes sepsis y la exacerbación de la infección pulmonar como las reacciones adversas más graves. Los ejemplos de las terapias actuales en desarrollo para la focalización de TNF- α incluyen un receptor soluble recombinante de TNFR1, bloqueador de TNF- α , receptor recombinante de TNFR2 combinado con porciones Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 e Infliximab, un anticuerpo anti-TNF murino humanizado quimérico con porciones humanas de IgG1 Fc.¹⁰

Aunque la terapia bloqueadora de TNF parece ser beneficiosa en la enfermedad inicial, demostrando mejoras en la severidad con reducciones en tamaño y número de

lesiones, no parece ayudar en casos más severos. Al igual que con los análogos del péptido GnRH, la terapia de anticuerpos monoclonales sufre de problemas asociados con la estabilidad y la vía de administración, lo que podría hacerla impopular. Los estudios también han demostrado los posibles factores de riesgo en esta terapia. Las pruebas en los babuinos y monos han demostrado que este tratamiento podría ser agravado por los efectos inmunosupresores con una mayor incidencia de neumonía. Hay también una fuerte sugerencia de estudios en animales que el uso de bloqueadores del TNF puede llevar a graves efectos en el hígado y cardíacos. En conjunto, estos tratamientos pueden requerir un alto grado de intervención médica.

Enzima Convertidora del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TACE)

Un método alternativo de apuntar hacia la vía de TNF- α en la endometriosis puede ser para inhibir el factor de necrosis tumoral alfa de la enzima convertidora (TACE) también conocido como sheddase y una disintergrin y metaloproteína 17 (ADAM-17). La TACE actúa para separar selectivamente el TNF- α de la superficie celular que conduce a una forma circulatoria. La TACE también puede separar a los receptores de superficie de TNF- α , TNFR1 y TNFR2, los cuales actúan como inhibidores endógenos de los TNF- α circulantes (Figura 33-2). A diferencia del clivaje de TNF- α , el clivaje de los receptores no es exclusivo de TACE.⁷ Un nivel elevado de expresión TACE se ha demostrado en la endometriosis, consistente con una función activa de la misma.¹¹ Lamentablemente

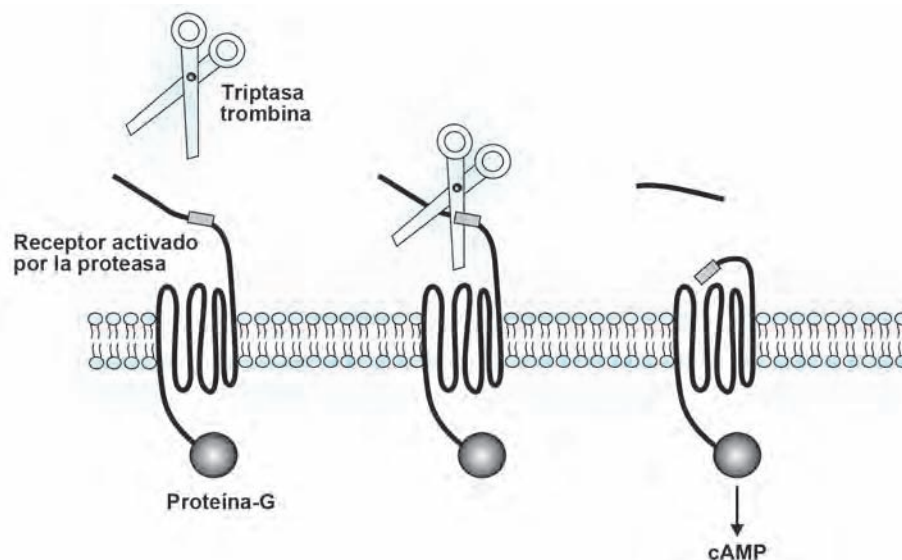


FIGURE 33-2: Los PARs son activados por trombina o triptasa de los mastocitos. El clivaje del dominio N-terminal conduce a la disponibilidad del dominio de auto-activación y posterior señalización.

no hay evidencia mecánica disponible para sostener su rol patógeno en la endometriosis; este objetivo, sin embargo, aparece en un número de pacientes de los inhibidores de TACE. No parece haber ninguna investigación de desarrollo enfocando a TACE como un objetivo en la endometriosis. La naturaleza dependiente del contexto de la vía del TNF puede permitir que esta vía terapéutica muestre mejoras en las contraindicaciones en los bloqueadores de TNF- α y mantener apoptosis, mientras se remueven las vías del factor de crecimiento. Una función adicional de TACE que puede ser de importancia en su empleo como un objetivo es su función en el clivaje de MUC1. Esta mucina envolvente de superficie es abundante en los tejidos reproductivos, en particular el útero, donde se encarga de la lubricación, la hidratación del tejido y, más importante aún, la resistencia microbiana y enzimática. Una cierta ventaja de cualquier terapia potencial inhibidora de TACE sobre aquellas que actualmente están bajo investigación por la vía de TNF- α es que los fármacos actuales de moléculas pequeñas están disponibles de manera que una terapia oral es totalmente posible en el futuro.

Telomerasa

La telomerasa ha sido propuesta recientemente como un objetivo para la endometriosis puesto que una expresión de esta proteína ha sido identificada por la inmunohistoquímica en el tejido endometrial ectópico. Se ha sugerido que es esta expresión la que puede conducir a una mayor supervivencia y proliferación del tejido RM en las pacientes.¹² Parece poco probable que la inhibición directa de la telomerasa pueda ser útil en la endometriosis debido a los efectos tóxicos, sin embargo, una expresión selectiva sub-regulada de la telomerasa a través de vías dirigidas de tejido puede resultar posible.

Ciclooxigenasa-2 (COX-2)

La característica principal de la endometriosis es el dolor y, como tal, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ofrecen la primera línea de tratamiento. Con la incidencia de la endometriosis considerada tan elevada como un 10%, gran parte de esta terapia con AINE podría ser auto-prohibida. Los inhibidores de ciclooxigenasa genérica mixta (COX) 1 y 2, como el ácido acetilsalicílico, la indometacina y el ibuprofeno se han mencionado anteriormente como terapia actual debido a su alivio del dolor y funciones AINE. Sin embargo, los antagonistas selectivos de COX-2 también constituyen un área de desarrollo en proyecto de la endometriosis.¹⁰ Las dos enzimas COX identificadas actualmente difieren en su distribución; COX-1 se considera que es constitutiva y responde por

los niveles basales de las prostaglandinas, mientras que la COX-2 es inducible, con mediación en muchos de los efectos de la prostaglandina. Los efectos locales de la prostaglandina incluyen la inflamación, la agregación plaquetaria, la dilatación vascular o la constricción y la proliferación celular. La investigación actual muestra un aumento detectable en la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en lesiones y también en los macrófagos peritoneales de pacientes de endometriosis. La COX-2 es responsable de la generación de las prostaglandinas, en particular, la prostaglandina E2 (PGE2) que actúa como un factor de supervivencia para el tejido endometrial. La expresión de COX-2 es regulada por la acción de los estrógenos, lo cual conduce a la producción de una retroalimentación positiva en la endometriosis, con PGE2 también actuando para aumentar la expresión de aromatasa que conduce a una mayor producción de estrógeno. Es por esta razón que un número de fármacos se está investigando para dilucidar esta vía, en particular los inhibidores de COX-2 Nimesulida, Valdecoxib RO-346 y el inhibidor de la aromatasa Anastrozol. Hasta ahora los resultados mixtos se han observado en modelos animales para los inhibidores de la COX-2 en la endometriosis.^{13,14} Lamentablemente, los resultados recientes han demostrado que el uso crónico de inhibidores de la COX-2 puede estar vinculado a una mayor prevalencia de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco. Aunque estas reacciones adversas deben ser una consideración al acercarse a esta terapia, es probable que presenten menos riesgo cuando se considera el grupo probable de tratamiento en esta indicación.

Relaxina

La relaxina péptida fue originalmente descrita por su función en 1926 por Frederick Hisaw. Consistente de una serie de miembros de la familia, el lento avance en el campo se debió a problemas asociados con la identificación de los receptores vinculantes de estos péptidos, los receptores LGR7 y LGR8 en 2002. Una de las razones de la demora en la identificación de los receptores fue la similitud de los péptidos a la insulina. En última instancia el receptor resultó ser un GPCR trans-membrana 7 en lugar de un receptor de un sólo tramo similar a la insulina.

La fase secretora del ciclo menstrual se asocia con un incremento en la expresión del receptor H2 de relaxina LGR7. El H2 de relaxina péptida es responsable en el embarazo de una reducción localizada, en la respuesta inmune y aumento de estabilidad, dando lugar al incremento en la expresión endometrial de los receptores de VEGF con lo que el útero se hace más receptivo a la implantación de la placenta.¹⁵ Una serie de empresas han

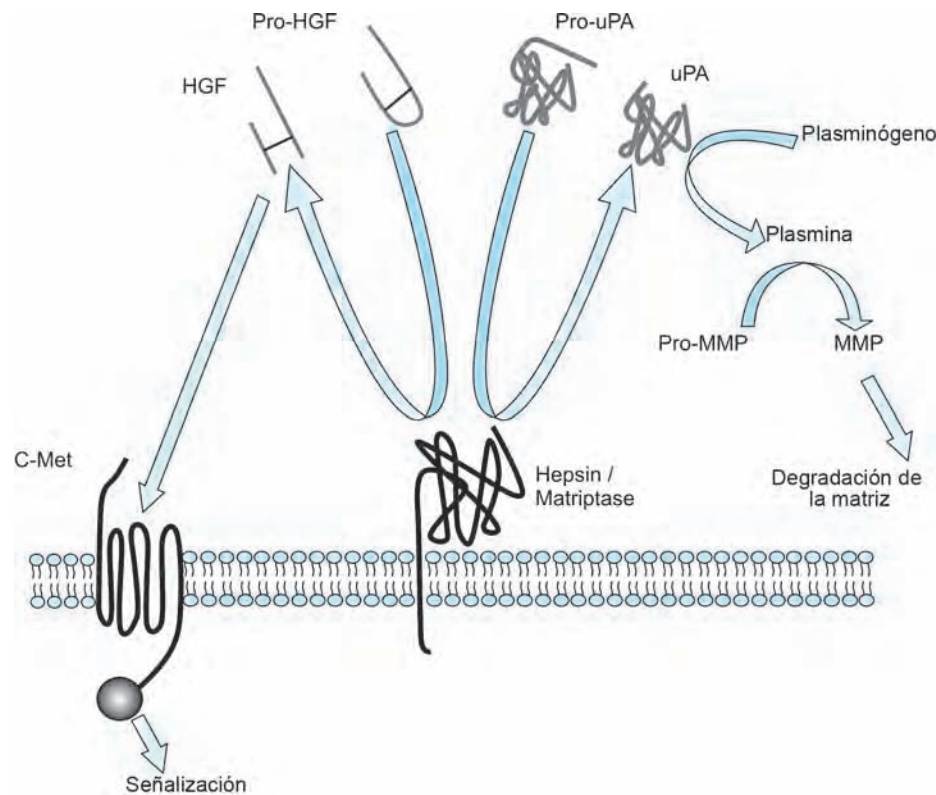


FIGURE 33-3: La hepsina o la matriptasa pueden conducir a la activación local de la señalización de HGF. La hepsina también puede actuar sobre la uPA y la vía plasmina para activar las MMPs, dando lugar a una degradación de la matriz local.

tratado de elaborar un agonista de molécula pequeña LGRT, actualmente sin éxito, probablemente debido a la similitud de los receptores con el receptor de la hormona folículo estimulante (FSH). Sin embargo, los antagonistas son más fáciles de identificar, lo que hace que éste sea un posible objetivo futuro.¹⁶

Moduladores Serotoninérgicos

La melatonina es producida por la glándula pineal, resulta en la detención de la peroxidación lipídica y conduce a una reducción de la actividad de MMP-9 y expresión en una forma dependiente del tiempo. La exposición a la melatonina resulta en la protección contra la endometriosis peritoneal en un modelo de ratón, duplicando el resultado observado anteriormente en ratas.¹⁷ Es muy probable que este efecto sea debido a la interrupción de la liberación circadiana de la FSH y la reducción resultante en la liberación de estradiol.

Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisoma (PPARs)

Se ha demostrado que los macrófagos peritoneales expresan los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), en particular, PPAR- α y PPAR γ . Cultivos

de células del endometrio han demostrado una respuesta al ligando de PPAR- γ , un aumento de la expresión de IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias-1 (CSF-1).¹⁸ Se ha demostrado que el ligando PPAR rosiglitazona reduce la angiogénesis, probablemente a través de su regulación decreciente del VEGF. También se ha demostrado que la rosiglitazona suprime la formación de lesiones de endometriosis y reduce las ya formadas.¹⁹ Significativamente se ha demostrado igualmente que la rosiglitazona reduce la carga de endometriosis en babuinos sin efecto en el ciclo menstrual y no conduce a la reducción de la fertilidad en ratones. La aparente falta de efecto sobre la fertilidad representa una ventaja terapéutica significativa sobre otros tratamientos basados en hormonas.

Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF)

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de la dispersión (SF), debido a su función en la metástasis, une al receptor c-Met de la familia del receptor de la tirosina kinasa (TK) (Figura 33-3). El HGF se produce en una forma larga inactiva por las células mesenquimales; su clivaje resulta en una cadena alfa y beta, unida por un vínculo único de disulfuro. Además de su función fisiológica de regeneración de

órganos, el HGF actúa directamente sobre las células del linaje epitelial. El HGF se sabe que afecta a muchos cambios celulares fenotípicos, como el crecimiento celular, la supervivencia, la angiogénesis, la invasión y metástasis, lo que lo ha convertido en un destino popular de oncología. Un alto nivel de reactividad inmunológica HGF se ha demostrado en el estroma adyacente a las lesiones de endometriosis.²⁰ Una liberación de HGF también se ha demostrado en la endometriosis en respuesta a IL-6 y TNF- α y los macrófagos de pacientes de endometriosis producen significativamente más HGF que los controles cuando se exponen a estradiol. En la actualidad hay una serie de antagonistas selectivos de c-Met de segunda generación en ensayos clínicos para indicaciones oncológicas. El HGF puede ser un posible objetivo para el futuro en la endometriosis; el problema potencial principal es que el gran tamaño de la familia de los receptores TK hace la selectividad una cuestión clave.

Objetivos de Proteasa

Metaloproteinasas de Matriz (MMP)

La endometriosis es una condición altamente invasiva y, como tal, está asociada con el aumento en la expresión localizada de estas moléculas, en particular, MMP-2 (gelatinasa A), MMP-3 (stromlysin) y MMP-9 (gelatinasa B).²¹ La evidencia reciente ha identificado un polimorfismo del promotor para MMP-2 en la enfermedad infiltrante profunda de pacientes con endometriosis al norte de China. Una asociación también se ha identificado con endometriosis superficial y polimorfismos en MMP-12 (macrófago elastasa) y MMP-13 (colagenasa intersticial-3) ($P=0.004$). Es interesante notar, sin embargo, que no se identificó la incidencia de MMP-12 y 13 en la infiltración profunda, sugiriendo que estos polimorfismos están asociados con la limitación de la enfermedad en lugar de ser factores causales en la endometriosis.²² El problema con el uso de inhibidores de MMP en esta indicación es el mismo que cualquiera otra indicación en la que han sido probados. Las MMPs no sólo están al final de la vía patológica mecanicista, sino que también no son tan sustrato específico como se sugiere a menudo. El trabajo en otras indicaciones ha demostrado, tanto en los modelos y la clínica, que la inhibición a menudo conduce a una compensación en la expresión o actividad de otros miembros de la familia y/o sub-regulación de los inhibidores endógenos para restablecer el equilibrio. Los inhibidores de amplio espectro pueden resultar demasiado tóxicos en esta indicación a considerar y no sería de aplicación ya sea en el proceso inflamatorio, proteasas serinas o cam-

bios mediados de factor de crecimiento en la morfología de los tejidos.

Triptasa

La triptasa proteasa serina es muy abundante en los mastocitos y, como tal, a menudo se utiliza como marcador de la célula. La triptasa se ha implicado en el clivaje de la proteína del receptor activado -2 (PAR-2). Los receptores PAR son una familia de receptores de la proteína G pareja (GPCR), que se activa a sí misma a través de un ligando atado tras el clivaje selectivo de una región prepéptida (**Figura 33-3**). La triptasa tras el clivaje del PAR-2 ha demostrado la liberación de IL-6 e IL-8 por el estoma endometrial.²³ Los sitios de la endometriosis se asocian a niveles elevados de los mastocitos y los números de los mastocitos activados y degranulantes tienen una alta correlación en las lesiones infiltrantes profundas.²⁴ Tanto el PAR-1 y PAR-2 se han implicado como posibles objetivos futuros de la endometriosis con funciones en el dolor y la inflamación; el PAR-1 puede ser dividida por la trombina.²⁵ Respecto a GPCRs, los receptores PAR podrían resultar buenas dianas terapéuticas.

Hepsina y Matriptasa

A diferencia de las vías perseguidas con los objetivos MMP, las proteasas serinas pueden ser utilizadas para combatir activamente los acontecimientos ascendientes más evidentes en la progresión de esta condición. Un ejemplo importante de esta vía son las proteasas implicadas en la activación local del factor de crecimiento hepático (HGF) que se ha mencionado anteriormente. El HGF circula en una forma larga inactiva y es selectivamente dividido ya sea por la matriptasa o la más reciente identificación hepsina para formar un dímero disulfuro vinculado (**Figura 33-3**). Si bien la literatura no vincula directamente cualquiera enzima con la endometriosis, el papel de HGF en la endometriosis indica que al menos una pueda estar involucrada. La literatura y los datos no publicados demuestran también la localización de la hepsina en el endometrio en las muestras histológicas y la matriptasa más ampliamente hacia el útero. Mientras que c-MET puede resultar un objetivo difícil debido a la toxicidad en la endometriosis, la hepsina/matriptasa puede resultar ser una forma más fácil en la misma vía. Además de su papel en la activación de HGF, el activador del plasminógeno urocinasa (uPA) también ha sido identificado como un sustrato más de lo que es la hepsina, haciéndolo un posible objetivo ascendiente de la inhibición de múltiples MMP. En la actualidad hay un número de empresas que desarrollan inhibidores de

matriptasa y la similitud de la hepsina hace muy probable que las mismas empresas también tengan hepsina e inhibidores duales en fase inicial de desarrollo en busca de una indicación.

Conclusión

Puede verse claramente de la literatura expuesta que hay un cúmulo de posibles caminos nuevos a seguir cuando se trata del desarrollo de terapias para el tratamiento de la endometriosis. Sin embargo, todavía parece que la endometriosis es dependiente de las drogas "pasadas o usadas" de otras enfermedades. Como resultado, muchos de los tratamientos disponibles son drásticos, dando lugar a muchos efectos secundarios poco satisfactorios. Infortunadamente, aunque la endometriosis representa un mercado potencialmente enorme, muchas de las terapias actuales, aunque distan mucho de ser perfectas, hacen el trabajo y son en su mayoría genéricas. Hay una clara necesidad médica insatisfecha en esta indicación, debido a las implicaciones de la terapia actual. Los medicamentos actuales en desarrollo plantean nuevas posibilidades para mejorar el tratamiento de las enfermas; la tercera generación de fármacos endocrinos tiene mejoras considerables sobre los del pasado. Al parecer, el carácter invasivo de la endometriosis sigue dando lugar a una superposición con las terapias del cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas. Hay una oportunidad en la endometriosis, aunque para conseguir una terapia verdaderamente a la medida, para la cual hay tanto un importante mercado como una necesidad médica no satisfecha, puede ser necesario que una pequeña empresa aumente su interés. Como resultado de esto, probablemente nunca ha habido un indicio más adaptado a los farmacéuticos de transición. La razón principal del fracaso de las drogas es que o bien no funcionan o son demasiado tóxicas. Con el fin de tener éxito en el paso de un compuesto para liberar, cada nuevo medicamento debe abordar una clara necesidad médica no cubierta o representar un perfeccionamiento significativo de los tratamientos actuales, especialmente cuando los medicamentos genéricos baratos con licencia proporcionan algo de cobertura de la enfermedad. El perfil mínimo de productos de droga o fármacos es una consideración adicional, tanto en términos de comercialización y de función; dada la gravedad de la afección, cuál duración de curso, régimen de dosificación o vía de administración es aceptable? Hay una verdadera oportunidad/necesidad de farmacéuticos de transición que asuman el liderazgo en la endometriosis, combinando nuevas ideas de la investigación académica con el conocimiento in situ de la

clínica, para crear nuevas direcciones en esta indicación de escaso apoyo. La opción de transición podría proporcionar la validación necesaria de productos de alta calidad y, como tal, cualquier paquete posterior sería, sin duda, de gran atractivo para la industria farmacéutica más grande.

References

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14: 422-69.
2. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-54.
3. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 2007; 16: 736-40.
4. Smith C. Drug target validation: Hitting the target. *Nature* 2003; 422: 341-47.
5. Mark Moran. Cost of Bringing New Drugs To Market Rising Rapidly. *Psychiatric News* 2003; 38: 25.
6. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, et al. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: Degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:95-102.
7. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
8. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, et al. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23:2017-23.
9. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, et al. Effect of recombinant human TNF-binding protein-1 and GnRH antagonist on mRNA expression of inflammatory cytokines and adhesion and growth factors in endometrium and endometriosis tissues in baboons. *Fertil Steril* 2008; 89: 1306-13.
10. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Non-Steroidal Targets in the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1006-17.
11. Gottschalk C, Malberg K, Arndt M, et al. Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Adv Exp Med Biol* 2000;477:483-86.
12. Kim CM, Oh YJ, Cho SH, et al. Increased telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 843-49.
13. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertil Steril* 2007;87:163-71.
14. Hull ML, Prentice A, Wang DY, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20: 350-58.
15. Kaczmarek MM, Blitek A, Kaminska K, et al. Assessment of VEGF-receptor system expression in the porcine endometrial stromal cells in response to insulin-like growth factor-I, relaxin, oxytocin and prostaglandin E2. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 291: 33-41.
16. Gui Y, Zhang J, Yuan L, et al. Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 866-73.
17. Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439-49.
18. Wanichkul T, Han S, Huang RP, et al. Cytokine regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. *Fertil Steril* 2003; 79: 763-69.
19. Hornung D, Waite LL, Ricke EA, et al. Nuclear peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3108-14.
20. Ishimaru T, Khan KN, Fujishita A, et al. Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 810-18.
21. Salata IM, Stojanovic N, Cajdler-Luba A, et al. Gelatinase A (MM-2), gelatinase B (MMP-9) and their inhibitors (TIMP 1, TIMP-2) in serum of women with endometriosis: Significant correlation between MMP-2, MMP-9 and their inhibitors without difference in levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in relation to the severity of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 326-30.
22. Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod* 2008; 23: 1207-13.
23. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Possible involvement of thrombin/protease-activated receptor 1 system in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3673-79.
24. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1336-43.
25. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Activation of protease-activated receptor 2 stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2005; 20: 3547-53.

Capítulo 34 *Preservación de la Fertilidad en Mujeres con Endometriosis*

Introducción

La endometriosis es una de las enfermedades benignas más frecuentes en ginecología. Es la causa del dolor pélvico (dismenorrea, la dispareunia) e infertilidad en más del 35% de las mujeres en edad reproductiva.¹ La resolución completa de la endometriosis no es posible, pero la terapia tiene fundamentalmente tres objetivos principales: (1) preservar y mejorar la fertilidad, (2) reducir el dolor y (3) retrasar la recurrencia durante el tiempo que sea posible. El objetivo de este capítulo se centrará en la preservación de la fertilidad en mujeres con endometriosis severa.

El tratamiento de la endometriosis asociada a la infertilidad se ha investigado con modalidades terapéuticas médicas y quirúrgicas, individualmente y en combinación. En la endometriosis moderada y grave, un enfoque médico-quirúrgico sigue siendo el patrón de oro.^{2,3}

La cirugía más importante en la endometriosis asociada con infertilidad es la cirugía ovárica (quistes hemorrágicos o endometriomas), pero hay algunas preocupaciones. De hecho, la cirugía excesiva puede conducir a la destrucción de tejido normal del ovario, mientras que la cirugía incompleta se asocia con un riesgo mucho más alto de recurrencia. Como se informa a continuación, los papeles cada vez más están describiendo una reserva ovárica baja después de cistectomía laparoscópica para endometriomas.⁴⁻⁹ De hecho, con mucha frecuencia, el tejido ovárico normal se extirpa junto con la pared del endometrioma.¹⁰ La cirugía de ovario en pacientes con endometriosis debe ser realizada por cirujanos experimentados con el fin de preservar y mejorar la fertilidad. Muy recientemente reportamos un procedimiento laparoscópico que combina las ventajas, evitando los riesgos correspondientes, de las técnicas actuales utilizadas en cirugía de endometrioma (cistectomía y la cirugía ablativa).¹¹ Esta nueva técnica,

llamada la "técnica" combinada, se describirá en este capítulo.

Por otra parte, en la endometriosis pélvica grave y/o endometriomas recurrentes, el tejido normal del ovario residual y/o la vascularización ovárica pueden estar comprometidos. La preservación de tejido ovárico por lo tanto se debe considerar en estas pacientes con la fertilidad seriamente dañada, sobre todo antes de cualquier tratamiento considerado de alto riesgo para la recurrencia de endometriosis ovárica; técnicas del autotrasplante de tejido ovárico humano (fresco o congelado) serán presentadas en este capítulo. La investigación sobre el aislamiento de folículos primordiales de tejidos criopreservados también será discutida.

Manejo Laparoscópico de Endometriomas Mediante una Técnica Combinada de Cirugía de Escisión y la Ablación

Hay dos riesgos principales asociados con el tratamiento quirúrgico de los endometriomas: (1) el riesgo de exceso de cirugía (extirpación o destrucción de la corteza ovárica normal junto con el endometrioma), y (2) el riesgo de la cirugía incompleta (con la recurrencia temprana de posteriores endometriomas). En función del riesgo, dos técnicas se utilizan actualmente, con sus ventajas y desventajas: o la cistectomía que incluye la eliminación de la pared del endometrioma o la cirugía ablativa que conlleva la apertura del endometrioma y la destrucción de la pared del quiste interno mediante vaporización láser o coagulación bipolar.

La cirugía ablativa puede resultar difícil debido al espesor y la hipervascularización de la pared del quiste. Recientemente, una Revisión Cochrane reportó una tasa más alta de recurrencia después de la cirugía ablativa que de la cistectomía.¹² Por otra parte, los datos recientes en

la literatura parecen indicar que la cirugía de resección de endometriomas puede ser perjudicial para la función ovárica, causando traumas de ovario y la eliminación de los folículos. Según Muzii et al, el tejido ovárico reconocible se extirpó inadvertidamente, junto con la pared del quiste endometriósico, en la mayoría de los casos durante el despegamiento para la escisión de endometrioma. Cerca del hilio ovárico, el tejido ovárico extirpado a lo largo de la pared del endometrioma contenía folículos primordiales, primarios y secundarios en el 69% de los casos. Lejos del hilio, la presencia de folículos era poco frecuente.¹⁰

En vista de estos datos, nos propusimos desarrollar un nuevo enfoque que combina las técnicas de la cistectomía y la cirugía ablativa, a fin de tener los mejores elementos de ambos, evitando al mismo tiempo los riesgos correspondientes (exceso de cirugía o cirugía incompleta, respectivamente). Como se ilustra en la **Figura 34-1**, una gran parte del endometrioma es primero extirpado según la técnica de la cistectomía. El quiste endometrial es abierto y lavado con líquido de irrigación. Después de identificar el plano correcto de clivaje entre la pared del quiste y el tejido de ovario mediante la aplicación de tracción bimanual opuesta y contratracción con dos fórceps, proporcionando la fuerza fuerte pero no traumática, la

capa interna del quiste se extrae del tejido ovárico normal. Cuando se acerque al hilio, donde el tejido ovárico es más funcional, la cistectomía parcial es realizada por la resección del tejido extirpado con tijeras (**Figuras 34-1A y B**). La técnica de redisolución permite la eliminación del 80-90% del quiste. Si la escisión provoca sangrado o el plano de división no es claramente visible, la cistectomía se detiene debido al riesgo de eliminar el tejido normal del ovario que contiene folículos primordiales, primarios y secundarios junto con el endometrioma. Después de esta primera fase (cistectomía parcial), el láser de CO₂ (Storz, Lumenis, EE.UU.) se utiliza para vaporizar el restante 10-20%, del endometrioma cerca del hilio. Se debe tener cuidado para vaporizar toda la pared del quiste residual con el fin de evitar la recurrencia (**Figuras 34-1C y D**).

Esta técnica combinada se aplicó en 52 pacientes con endometriosis ovárica.¹¹ Todos ellos recibieron terapia con agonistas de GnRH durante tres meses después de la operación. Seis meses después de la cirugía, un ultrasonido vaginal se llevó a cabo con el fin de evaluar el volumen ovárico y el recuento de folículos antrales (AFC) los días 2-5. En 20 mujeres que tenían endometriomas unilaterales, se hizo una comparación con el ovario sano contralateral. Los datos se compararon con los de las mujeres de edad similar con ovarios normales y presentan

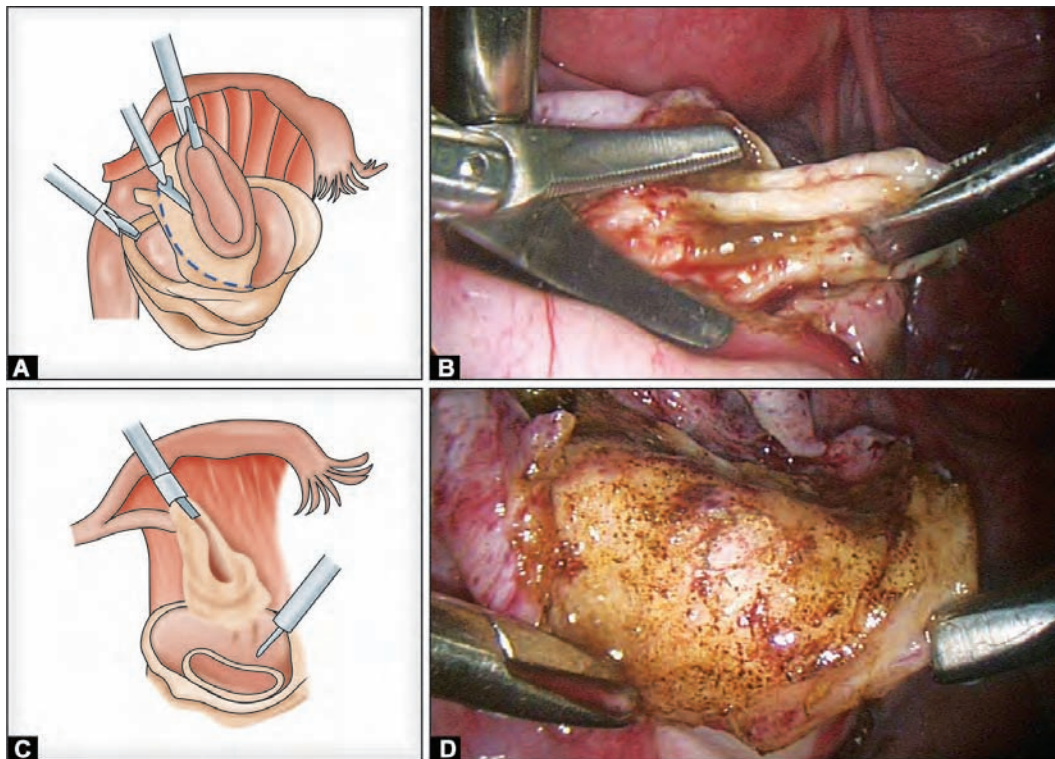


FIGURA 34-1: Técnica combinada: Vistas esquemáticas y laparoscópicas. La cistectomía parcial del endometrioma se realiza primero (A, B). Para evitar el daño quirúrgico excesivo al hilio, la vaporización del quiste residual se realiza entonces (C, D).

Tabla 34-1: El volumen ovárico y el recuento de folículos antrales (AFC) seis meses después de la cirugía en mujeres tratadas por endometriomas por la técnica combinada y las mujeres de edad similar con ovarios normales y ciclos ovulatorios regulares que se presentan para FIV debido a infertilidad por factor masculino.

	Volumen ovárico (cm ³)	Cuenta de folículos antrales (AFs)
Técnica combinada (n=31)	7.64 ± 2.95	6.1 ± 3.2
Mujeres sin endometriosis (n=20)	7.99 ± 5.33	6.2 ± 4.8

Tabla 34-2: Volumen ovárico y el recuento de folículos antrales (AFC) seis meses después de la cirugía en mujeres con endometriomas unilateral y contralateral ovarios normales actúa como controles.

	Volumen ovárico (cm ³)	Cuenta de folículos antrales (AFs)
Técnica combinada (n=20)	7.45 ± 2.93	5.5 ± 2.4
Ovarios normales contralaterales (n=20)	7.82 ± 3.91	5.7 ± 1.6

ciclos ovulatorios regulares para la FIV debido a la infertilidad por factor masculino. La técnica combinada fue posible en todos los casos. El volumen del ovario después de la técnica combinada fue similar al del ovario contralateral normal, así como el observado en mujeres infértiles sin endometriosis que se presentan para la infertilidad por factor masculino. La AFC los días 2-5 mostraron el mismo número de folículos antrales en todos los subgrupos (**Tablas 34-1 y 34-2**). La histopatología de la parte extirpada del endometrioma reveló la presencia de folículos en un solo caso (2%).

De acuerdo con nuestros datos actuales, esta nueva técnica parece combinar los mejores resultados de la técnica de tiras (stripping) en términos de resultados de recurrencia, ya que la mayor parte de la pared del quiste es extirpada, y la técnica de ablación, ya que la zona del hilio del ovario está a salvo de daños quirúrgicos.

Autotrasplante de Tejidos Humanos Ováricos en Pacientes de Endometriosis

El tejido ovárico normal residual y/o la vascularización ovárica pueden verse comprometidos en pacientes con endometriosis severa y/o endometriomas recurrentes. En el caso de un tratamiento radical (ooforectomía), pero también si existe el riesgo de recidiva después de un tratamiento conservador, la conservación del tejido ovárico con autotrasplante de futuro debería ser considerada seriamente. Presentamos nuestra experiencia con autotrasplante de tejido ovárico humano (fresco o congelado). La investigación actual en el aislamiento de folículos primordiales de tejidos criopreservados se discute también, puesto que el trasplante de folículos aislados puede llegar a ser una opción alternativa en el futuro.

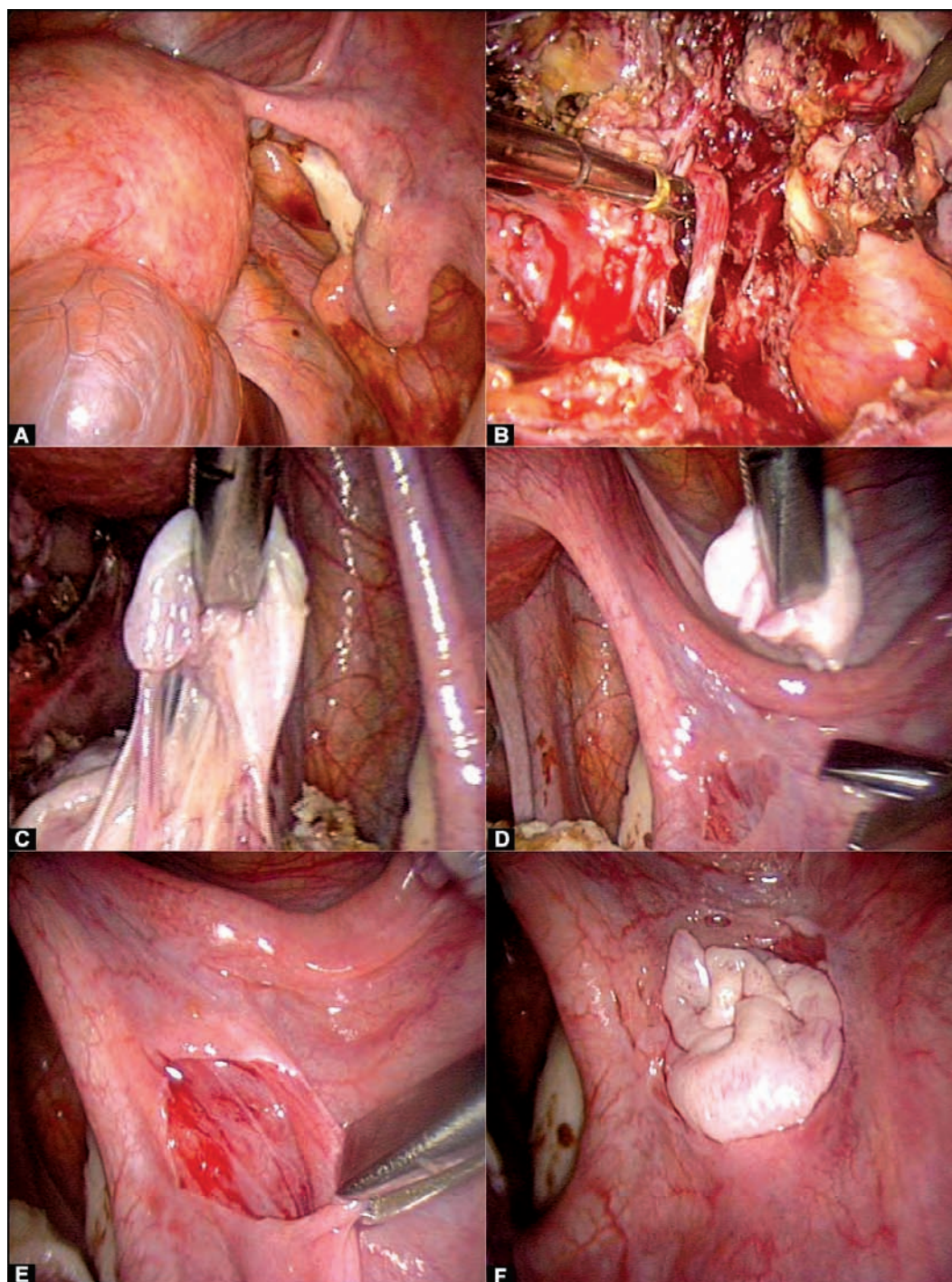
Transplante Ortotópico de Corteza Ovárica Fresca en Pacientes de Endometriosis

Silber et al¹³ reportaron un reimplante exitoso de tejido ovárico fresco con corteza ovárica donado por una gemela monocigótica. En 2005, reportamos los dos primeros casos de trasplante ortotópico de tejido fresco de ovario en humanos con endometriosis ovárica.¹⁴ Dos mujeres de 25 y 27 años - fueron diagnosticadas con grandes endometriomas recurrentes unilaterales del lado izquierdo. En la laparoscopia, la parte izquierda de la pelvis se encontró congelada en ambos casos y, después de la disección cuidadosa, la vascularización ovárica izquierda parecía estar en peligro. Se realizó una ooforectomía de izquierda. Sin embargo, antes de la extracción del ovario, de dos a cuatro tiras de corteza ovárica (que miden 3-4 x 12 mm) fueron tomadas de tejido ovárico sano residual. Una ventana se creó bajo el hilio ovárico derecho sano cerca de los vasos sanguíneos ováricos. Una tira de corteza ovárica fresca fue colocada en la ventana y fijada (**Figuras 34-2A a F**). El resto del tejido sano de las pacientes fue criopreservado.

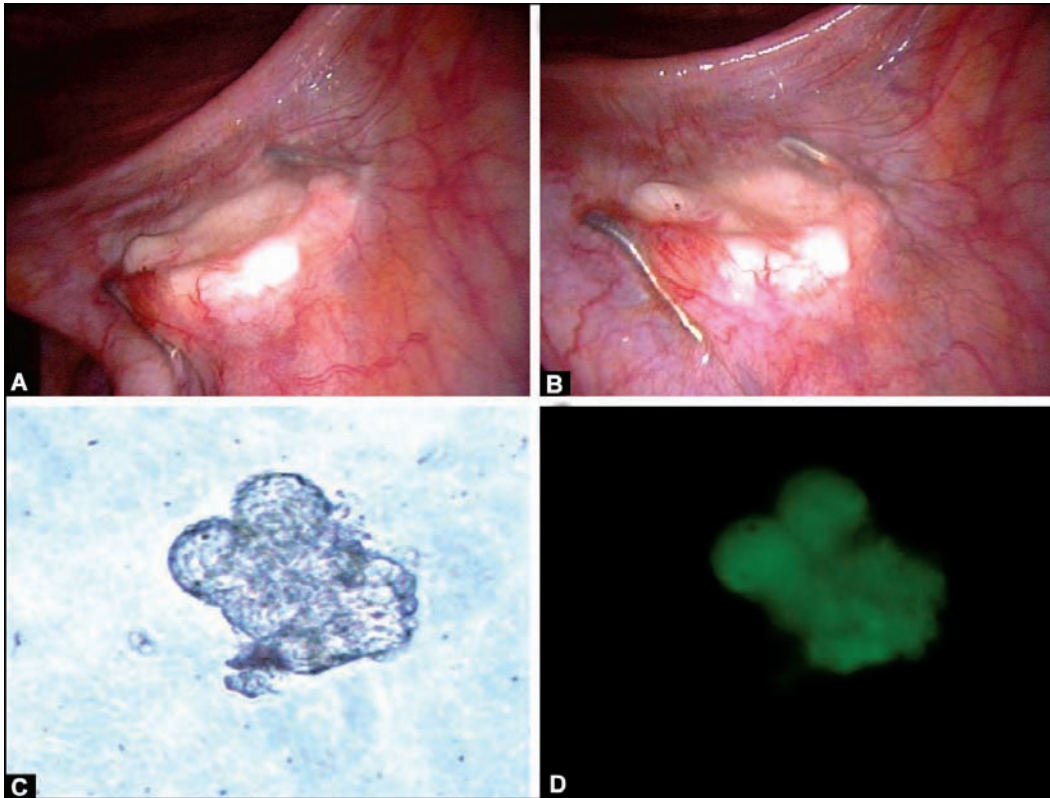
En segunda exploración laparoscópica, un tejido ovárico viable macroscópicamente de ± 1 cm de tamaño era visible en el área injertada de las dos pacientes y se tomaron biopsias (**Figuras 34-3A y B**). En una paciente, una pequeña estructura quística (folículo) no cubierto por peritoneo fue visto en el tejido injertado de ovario.

Las biopsias de tejido reimplantado fueron estudiadas por la histología y la tinción vital fluorescente (calceína-AM y homodímero de etidio-1), según la técnica utilizada por Donnez et al.¹⁵

En ambas pacientes, los folículos primordiales y la angiogénesis activa (demostrados por la presencia de numerosos vasos sanguíneos en el tejido injertado) se



FIGURAS 34-2A a F: Trasplante ortotópico de corteza ovárica fresca: procedimiento laparoscópico. En la laparoscopia, la parte izquierda de la pelvis resultó estar congelada, mientras que la parte derecha estaba libre de adherencias (A). Después de la disección cuidadosa, la vascularización ovárica izquierda apareció como comprometida (B). Antes de la extracción del ovario, tiras de corteza ovárica fueron tomadas del tejido sano del ovario residual (C y D). Una ventana se creó bajo el hilio ovárico derecho sano cerca de los vasos sanguíneos del ovario (E). Una tira de corteza ovárica fresca fue colocada en la ventana y fijada (F).



FIGURAS 34-3A a D: En la laparoscopia de segunda observación, el tejido ovárico viable macroscópicamente de ± 1 cm de diámetro era visible en el área injertada de las dos pacientes y se tomó una biopsia (A y B). En la parte de la biopsia de una paciente, seis folículos viables se detectaron tras el aislamiento de la colagenasa y una tinción vital fluorescente (C y D).

observaron. La viabilidad de los folículos primordiales fue probada por tinción vital fluorescente. La biopsia de la pequeña estructura quística vista en una paciente por laparoscopia reveló células de granulosa, pero el oocito no fue recuperado. Por último, en parte de la biopsia de una paciente, seis folículos viables se detectaron tras el aislamiento de colagenasa y tinción vital fluorescente (Figuras 34-3C y D).

Este estudio proporciona información histológica tras autotrasplante ortotópico de corteza ovárica fresca, lo que prueba la supervivencia de los folículos primordiales y la presencia de una red neovascular. Esta técnica por lo tanto se podría utilizar para conservar el tejido ovárico en caso de graves y / o endometriosis ovárico recurrente, cuando el tejido normal del ovario residual se ve comprometido.

Trasplante Ortotópico de Tejido Ovárico Criopreservado

Como ya se dijo, la preservación de la fertilidad es una prioridad en el tratamiento de la endometriosis en pacientes con riesgo de deterioro de la fertilidad futura. Durante la cirugía, la criopreservación de tejido ovárico

sano puede ser una opción en caso de endometriosis severa. El autotrasplante ortotópico de corteza ovárica criopreservada ya ha demostrado su eficacia en pacientes con cáncer, lo que lleva a la restauración de la función ovárica, el embarazo y los nacimientos vivos.¹⁵⁻²⁰

Las diferentes opciones disponibles de criopreservación para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer o pacientes con riesgo de insuficiencia ovárica prematura (antecedentes familiares, cirugía ovárica recurrente) son la criopreservación de embriones, criopreservación de oocitos y criopreservación de tejido ovárico, dependiendo la elección en función de distintos parámetros como el tipo y el momento de la quimioterapia, el tipo de cáncer, la edad del paciente y la condición de socio.¹⁶ El único método establecido de preservación de la fertilidad es la criopreservación de embriones de acuerdo con el Comité de Ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva,²¹ pero esta opción requiere que la paciente sea mayor de edad puberal, tenga un socio o donante de esperma para usar, y sea capaz de someterse a un ciclo de estimulación ovárica.

En nuestro departamento, la criopreservación de tejido

Tabla 34-3: Las indicaciones para la criopreservación de tejido ovárico en el caso de las enfermedades malignas y no malignas (De Donnez et al, Hum Reprod actualización de 2006, con permiso).

Malignas	No Malignas
Enfermedades Extrapélvicas Cáncer de hueso (osteosarcoma - El sarcoma de Ewing) Cáncer de mama Melanoma Neuroblastoma Malignidad de colon Enfermedades Pélvica Malignidad no ginecológica Sarcoma Pélvica Rabdomyosarcoma Tumores sacros Tumores Rectosigmoideos Malignidad ginecológica Carcinoma de cervix temprano Carcinoma vaginal temprano Carcinoma vulvar temprano Algunos casos de carcinoma de ovario (estadio IA) Tumores ováricos borderline Enfermedades sistémicas Enfermedad de Hodgkin Linfoma no-Hodgkin Leucemia Meduloblastoma	Ooforectomía uni / bilateral Tumores benignos ováricos Endometriosis severa y recurrente Portadoras de mutación BRCA-1 o BRCA-2 Riesgo de menopausia prematura Síndrome de Turner Historia familiar Cirugía ovárica recurrente Enfermedades benignas que requieren quimioterapia: enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet y la enfermedad de Wegener) Trasplante de médula ósea Enfermedades hematológicas benignas: la anemia de células falciformes, la talasemia mayor y anemia aplásica enfermedades autoinmunes que no responden a la terapia inmunosupresora

ovárico también se ha propuesto para las enfermedades benignas, como la endometriosis severa. Las indicaciones para la criopreservación de tejido ovárico en el caso de enfermedades malignas y no malignas se resumen en la **Tabla 34-3**. La edad del paciente debe ser tomada en consideración, ya que la reserva folicular del ovario es dependiente de la edad. Debido a una disminución de la fertilidad, está ahora bien documentado que, después de la edad de 38 años, el procedimiento probablemente debería limitarse a los pacientes por debajo de este límite.

El objetivo de esta estrategia es el reimplante de tejido ovárico cortical en la cavidad pélvica (sitio ortotópico) o un sitio heterotópico como el antebrazo o en la pared abdominal en caso de insuficiencia ovárica prematura, en pacientes con endometriosis severa y recurrente. Hasta el presente, sólo el trasplante ortotópico de fragmentos corticales ováricos criopreservados ha dado lugar a embarazos y nacimientos vivos en pacientes con cáncer. Sin embargo, otras estrategias como el trasplante de folículos primordiales criopreservados aislados, pueden llegar a ser otra posibilidad en el futuro, como veremos más adelante.^{16,22}

Muestras de Biopsias de Ovario

Los folículos se encuentran dentro de la corteza ovárica y por lo tanto las muestras de tejido recogidas para la criopreservación deben venir de la superficie del órgano.

Una biopsia se puede tomar durante cualquier procedimiento ginecológico, por laparoscopia o laparotomía, y puede estar compuesta por uno o varios fragmentos corticales. Los fórceps de Palmer se insertan a través de uno de los trócares de 5 mm colocado en la fosa ilíaca y se utilizan para captar el ovario y cortar un fragmento de su superficie. La biopsia cortical también se puede realizar fácilmente con tijeras laparoscópicas. El número de muestras tomadas varía según el tamaño de los ovarios de la paciente y el riesgo estimado de falla ovárica prematura. Las biopsias se transfieren de inmediato al laboratorio en Leibovitz L-15, medio suplementado con Glutamax TM (Invitrogen, Paisley, Reino Unido) en hielo. Para minimizar cualquier daño tisular debido a la isquemia, las muestras se transfieren en cuestión de minutos al laboratorio para su procesamiento.

Procedimientos de Congelación y Deshielo

La congelación de tejido ovárico se lleva a cabo según el protocolo descrito por Gosden et al.²⁴ En el laboratorio, el tejido del estroma restante se retira lentamente. Las muestras corticales se cortan en cubos pequeños (2 x 2 mm) o tiras (10 x 3 mm). Estos fragmentos de tejido ovárico se suspenden en un medio crioprotector y luego se colocan en viales criogénicos pre-enfriados de 2 ml (Simport, Quebec, Canadá) llenos del medio suplementado L-15 con 4 mg/ml de albúmina sérica humana (Cruz Roja, Bruselas,

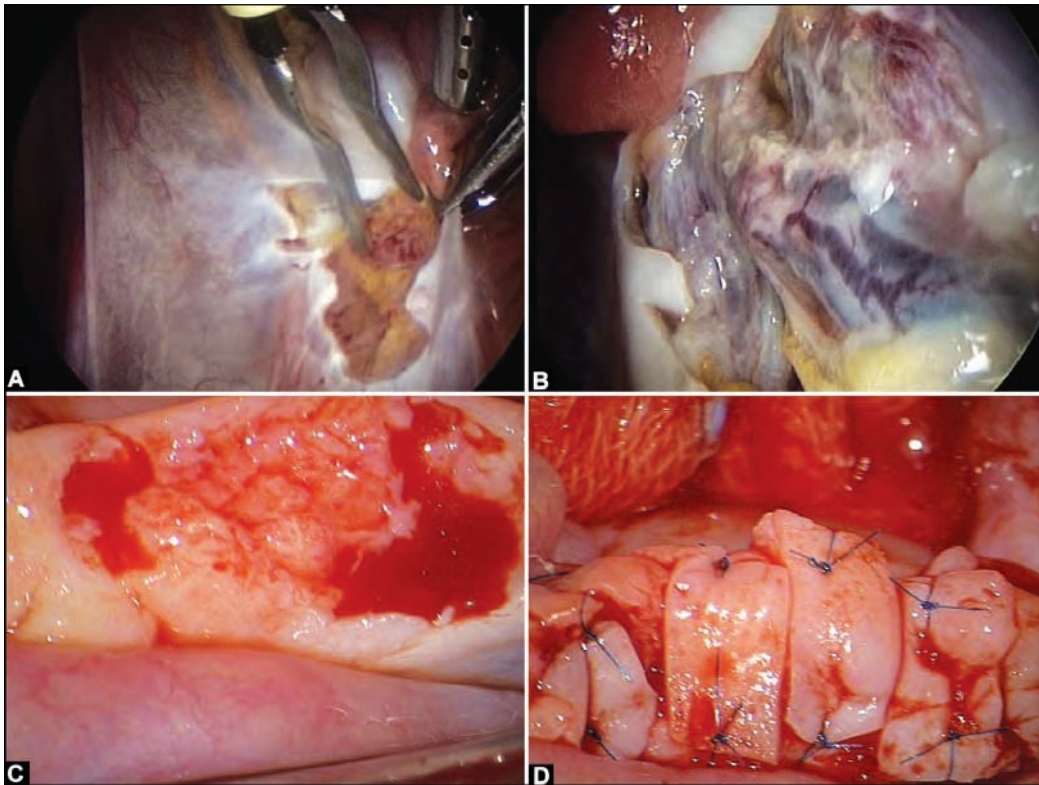
Bélgica) y 1.5 mol / l de dimetilsulfóxido (Sigma, St Louis, MO, EE.UU.). Los criotubos se enfrían en el congelador programable (Kryo 10, Serie III; Planer, Sunbury-on-Thames, Reino Unido) con el siguiente programa: enfriar de 0°C a -8°C en -2°C/min; sembrado manualmente tocando los criotubos con fórceps pre-enfriados en nitrógeno líquido; enfriado a -40°C en -0.3°C/min; enfriado a -150°C en -30°C/min y transferido al nitrógeno líquido (-196°C) inmediatamente para su almacenamiento.

El procedimiento de descongelación es el siguiente: los viales criogénicos son descongelados a temperatura ambiente (entre 21°C y 23°C) durante 2 min y se sumergen en un baño de agua a 37°C, por otros 2 min. El tejido ovárico se transfiere inmediatamente de los viales a los platos de cultivo de tejidos (Becton Dickinson, NY, EE.UU.) en el medio L-15 y posteriormente se lava tres veces a temperatura ambiente con medio fresco para eliminar el crioprotector antes de ser procesado. El tejido cortical ovárico descongelado se coloca en medio estéril y se traslada inmediatamente al quirófano.

Técnicas de Trasplante Ortotópico

Hasta ahora se han llevado a cabo nueve casos de trasplante ortotópico en nuestro departamento, usando dos técnicas de reimplantación de corteza ovárica.

La primera técnica consistió en crear una ventana peritoneal antes del reimplante a fin de inducir la angiogénesis y la neovascularización en la zona. Este procedimiento se describe claramente en nuestra publicación de informes del primer embarazo y nacimiento vivo después del trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado.¹⁵ Efectuamos la primera laparoscopia 7 días antes de la reimplantación para crear una ventana peritoneal por medio de una gran incisión justo debajo del hilio ovárico, seguido por la coagulación de los bordes de la ventana (**Figura 34-4A**). Siete días después, durante una segunda laparoscopia, pequeños cubos de tejido ovárico congelado-descongelado fueron empujados hacia el surco creado por la ventana peritoneal muy cerca de los vasos ováricos y fimbrias. Una red extensa neovascular era claramente visible en este espacio (**Figura 34-4B**).



FIGURAS 34-4A a D: Técnicas de reimplantación ortotópica de la corteza congelada de ovario. En un caso, una ventana peritoneal fue creada 7 días antes de la reimplantación a fin de inducir la angiogénesis en este área (A). En el día de reimplantación, una red extensa neovascular era claramente visible en este espacio (B).

En los otros ocho casos, el tejido ovárico fue reimplantado en el ovario que queda después de la eliminación de la corteza nativa (C). En la mayoría de los casos, grandes franjas de tejido ovárico se adjunta a la médula descortezada con puntos (D).

Utilizamos otra técnica para reimplantar la corteza ovárica en los otros ocho casos. Por laparotomía o laparoscopia, fue reimplantado el tejido ovárico en el ovario restante después de la eliminación de la corteza nativa (**Figura 34-4C**). En algunos casos, grandes tiras de tejido ovárico se adjuntaron a la médula descortezada con puntos de sutura (**Figura 34-4D**). En otros casos, pequeños fragmentos de ovario fueron colocados en la médula descortezada y una barrera de adhesión absorbible se utilizó para cubrir y fijar los fragmentos descongelados en el ovario.

En nuestra experiencia, se encontró que ambos sitios de reimplantación, la ventana peritoneal creada cerca del hilio del ovario, así como la médula del ovario, son de igual eficacia.

Largas tiras (8-10 mm x 5 mm) o cubitos pequeños (2 mm) fueron reimplantados. Ambos tamaños efectivamente restauraron la función ovárica endocrina. Desde el punto de vista de microcirugía, sin embargo, es más fácil colocar tiras grandes de la médula en lugar de cubos pequeños que no se pueden suturar. Puesto que la reimplantación de tiras grandes es más fácil y eficaz, justo como lo es la reimplantación de pequeños cubos, sugerimos que grandes tiras se tomen de la corteza ovárica para fines de criopreservación.

Aislamiento de Folículos Primordiales de Tejido Ovárico Criopreservados

En caso de focos de endometriosis microscópica en el tejido ovárico de apariencia normal, el reimplante de tejido ovárico criopreservado o fresco puede conducir a la recurrencia de la enfermedad, aunque el riesgo es probablemente muy bajo. El mismo riesgo está presente en el cáncer de las pacientes (sobre todo en caso de cáncer de mama y leucemia), en los cuales la posibilidad de reintroducir células malignas no se puede excluir.

Para disminuir el riesgo de transferencia de células endometriales, la maduración *in vitro* del folículo podría realizarse después del aislamiento del folículo. El cultivo de folículos aislados de la etapa primordial es una propuesta atractiva, ya que representan más del 90% de la reserva folicular total y muestran alta criotolerancia.^{22,25} Sin embargo, los folículos primordiales aislados no crecen adecuadamente en el cultivo.²⁶ Otro enfoque podría ser trasplantar una suspensión de folículos aislados.²² Dado que la lámina basal folicular que encapsula la membrana granulosa excluye los capilares, los glóbulos blancos y los procesos nerviosos desde el compartimiento de la granulosa,^{22,26} los injertos de folículos totalmente aislados

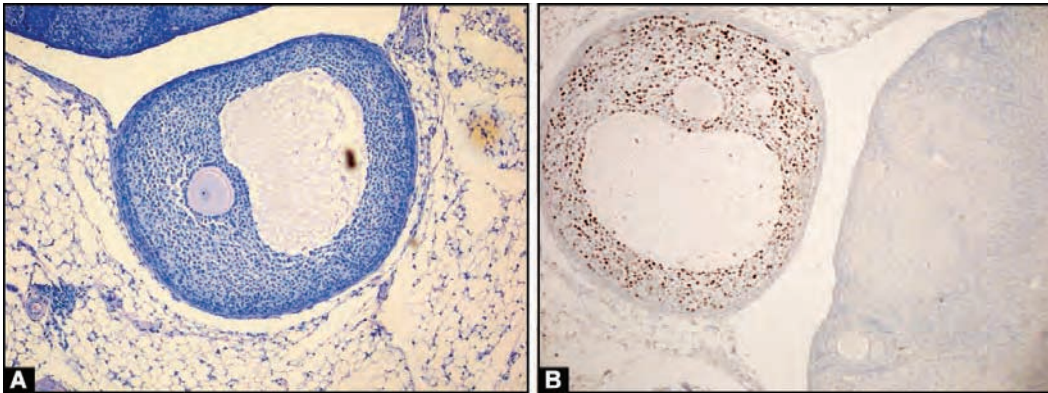
podrían ser considerados más seguros. Además, esto permitiría la introducción de un elevado y conocido número de folículos, obteniendo la angiogénesis más rápido y minimizando el daño isquémico y la reperfusión.²⁷

En un modelo murino, Dolmans et al han demostrado recientemente el desarrollo de folículos antrales después del xenotrasplante de pequeños folículos aislados preantrales humanos.²² Las biopsias de ovario humanos fueron purificados enzimáticamente con colagenasa para obtener folículos aislados que fueron trasplantados a ratones inmunodeficientes de combinación severa (SCID) durante 5 meses. Después de sacrificio eutanásico, la morfología folicular se evaluó por medio de histología y la proliferación folicular por inmunohistoquímica Ki-67. Cuatro injertos que contienen un total de 84 folículos fueron recuperados. Esta población folicular se componía de 11 folículos primordiales, 38 folículos primarios, 31 folículos secundarios y cuatro folículos antrales (**Figura 34-5A**). Finalmente, se encontró que el Ki-67 ocasionó manchas intensas en las células granulosa de los folículos antrales (**Figura 34-5B**).

Conclusión

La cirugía más importante en la infertilidad asociada a la endometriosis es la cirugía de ovario. Dado que la cirugía tiene que ser eficaz (disminuye el riesgo de recurrencia) y protectora (evitar la destrucción de tejido normal del ovario), se propone un nuevo procedimiento quirúrgico que combina los mejores resultados de la técnica de tiras (stripping) en términos de resultados de recurrencia, ya que la mayor parte de la pared del quiste se extirpa, y la técnica de ablación, ya que el área del hilio del ovario está a salvo de daño quirúrgico.

En caso de endometriosis severa y/o endometriomas recurrentes, el tejido normal del ovario residual y/o vascularización ovárica puede estar comprometido. En el caso de un tratamiento radical (ooforectomía), en particular, pero también el tratamiento conservador ya que existe un riesgo de recurrencia, la preservación del tejido ovárico se debe considerar con una visión hacia un autotrasplante futuro. El autotrasplante ortotópico de corteza ovárica fresca es una opción, ya que nuestros resultados proporcionan una prueba de la supervivencia de los folículos primordiales y la presencia de una red neovascular. La criopreservación y el autotrasplante de tejido ovárico congelado-descongelado es otra técnica valiosa, como lo demuestran los nacimientos vivos obtenidos en pacientes con cáncer.



FIGURAS 34-5A y B: Cortes histológicos de folículos aislados humanos trasplantados durante 5 meses a ratones inmunodeficientes de combinación severa (SCID). Corte histológico con tinción hematoxilina-eosina de un folículo antral de 600 µm (A). H = injerto de ovario humano, M = ovario del ratón. El oocito con un nucléolo visible es rodeado por una zona pelúcida intacta. La cavidad antral es encapsulada por varias capas de células de la granulosa, aparentemente normales, y unas cuantas células de la teca. Inmunotinción de Ki-67 anti-humano de un folículo antral (B). La tinción marrón intensivo de las células de la granulosa indica proliferación.

References

- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68:585-96.
- Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002; 8:89-94.
- Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11:641-46.
- Nargund G, Cheng W, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1996; 11:81-83.
- Loh F, Tan A, Kumar J, Ng S. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:316-21.
- Ho H, Lee R, Hwu Y, Lin M, Su J, Tsai Y. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19:507-11.
- Geber S, Ferreira D, Spyer Prates L, Sales L, Samaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:162-66.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani P. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-53.
- Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabocs B, De Vivo B, Marconi D et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:68-72.
- Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo M, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005; 20:1987-92.
- Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*.
- Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16:CD004992.
- Silber S, Lenahan K, Levine D, Pineda J, Gorman K, Friez M, Crawford E, Gosden R. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2005; 353:58-63.
- Donnez J, Squifflet J, Dolmans MM, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril* 2005; 84:1018.
- Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364:1405-10.
- Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12:519-35.
- Donnez J, Squifflet J, Van Eyck A, Demylle D, Jadoul P, Van Langendonck A. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:694-704.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353:318-21.
- Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: Successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12:1437-42.
- Andersen C, Rosendahl M, Byskov A, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt K, Andersen A, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-72.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83:1622-28.
- Dolmans M, Yuan W, Camboni A, Torre A, Van Langendonck A, Martinez-Madrid B, Donnez J. Development of antral follicles after xenografting of isolated small human preantral follicles. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:705-11.
- Gosden R, Baird D, Wade J, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9:597-603.
- Smitz J, Cortvrindt R. The earliest stages of folliculogenesis in vitro. *Reproduction* 2002; 123:185-202.
- Hovatta O, Wright C, Krausz T, Hardy K, Winston R. Human primordial, primary and secondary ovarian follicles in long-term culture: effect of partial isolation. *Hum Reprod* 1999; 14:2519-24.
- Rodgers R, Irving-Rodgers H, Russell D. Extracellular matrix of the developing ovarian follicle. *Reproduction* 2003; 126:415-24.
- Laschke M, Menger M, Vollmar B. Ovariectomy improves neovascularization and microcirculation of freely transplanted ovarian follicles. *J Endocrinol* 2002; 172:535-44.

Capítulo 35

El Vínculo Entre la Endometriosis y el Cáncer

Introducción

La endometriosis comparte algunas características con el cáncer entre las que se destacan su capacidad de crecer en sitios distantes de su origen en la cavidad endometrial, la proliferación, e invadir los tejidos adyacentes. Incluso existen informes en la literatura de propagación "metastásica" de la endometriosis en los ganglios linfáticos regionales de acontecimientos¹ moleculares que subyacen en la génesis del cáncer, tales como la activación de oncogenes o la pérdida de heterocigosidad (LOH) en regiones cromosómicas específicas y también se conocen las características de la endometriosis.²⁻⁴ No obstante, la endometriosis, sin embargo, sorprendente en su comportamiento e incapacitante debido a sus manifestaciones clínicas, definitivamente no es una enfermedad maligna. Otro aspecto es su posible asociación con el cáncer, el cáncer de células en particular endometrioides y cáncer ovárico de células claras,⁵ a pesar de una elevada incidencia de otros tipos de cáncer, por ejemplo, el cáncer de mama también se ha postulado en los portadores de la enfermedad.^{6,7} Existe un número cada vez mayor de informes que relacionan epidemiológicamente la endometriosis y el cáncer de ovario, y ahora se acepta que el riesgo relativo de desarrollar este último es ligeramente mayor en los pacientes de endometriosis que en la población general, y varía entre 1,3 y 1,9.^{8,9} Una cascada de eventos moleculares que marca la transición de la endometriosis a límite de neoplasia de ovario y marcando la transición de la endometriosis y finalmente, al cáncer se ha postulado sobre la base de estudios de inmunohistoquímica de especies quirúrgicas que contienen las tres lesiones en las proximidades.^{10,11} La idea de que la endometriosis puede ser tanto una lesión precursora del cáncer de ovario ha sido, sin embargo, fuertemente cuestionada en los últimos tiempos.¹²⁻¹⁴ El argumento más fuerte en contra es que la endometriosis es una enfermedad extraordinariamente

generalizada entre las mujeres, mientras que el cáncer de ovario no es, afortunadamente, y cáncer de ovario asociado con la endometriosis, aún menos. De hecho, se ha argumentado de manera convincente que el endometrio ectópico puede de hecho sufrir una transformación maligna, aunque con la misma frecuencia que su contraparte eutópica normal lo hace.¹⁴ La mayor incidencia de cáncer en pacientes de endometriosis podría entonces explicarse simplemente por la mayor disponibilidad de tejido que pueden experimentar transformación maligna bajo la influencia hormonal adecuada, entre otras causas. Alternativamente, y siguiendo la ahora ampliamente aceptada teoría de cáncer "semilla y suelo" de las semillas bien podría ser que el medio ambiente o las condiciones (genéticas) que favorecen la endometriosis también pueden favorecer el desarrollo de cáncer, sin una relación causal directa entre ambos. Por otro lado, también es cierto que un mutante K-ras transgénico, llevando modelo de ratón se ha desarrollado en el que lesiones similares a endometriosis que surgen espontáneamente sufren una transformación maligna después de una manipulación genética adicional (inactivación-PTEN).¹⁵ Sin embargo, este modelo de transición no es automáticamente trasladable a la endometriosis humana, ni siquiera en los pocos casos en donde el del cáncer de ovario en humanos en efecto, parece haber surgido de la endometriosis. De hecho, las mutaciones K-ras no se han detectado nunca en cualquiera de endometriosis normal o anormal que rodean endometrioides o células claras de cáncer de ovario, como comentaremos más adelante.

En el siguiente capítulo, vamos a analizar la evidencia disponible (epidemiológica, histológica y molecular / genética) la vinculación de la endometriosis con el desarrollo posterior de cáncer, con el fin de discutir si la endometriosis puede ser considerada una lesión premaligna o no.

Evidencia Epidemiológica

Al menos dos grandes estudios realizados en Suecia de cohorte basado en la población utilizando los mismos datos de los Registros Nacionales de Suecia han abordado la cuestión del mayor riesgo de desarrollar tumores malignos en pacientes de endometriosis.^{8,16,17} Ellos son los mayores estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha. En el primer estudio, los datos de 20,686 mujeres hospitalizadas por endometriosis se analiza en cuanto a incidencia de cáncer durante su largo plazo de seguimiento (media: 11,4 años) después del alta hospitalaria. Un total de 738 tumores malignos se detectaron, con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama (1.3; 95% CI 1.1-1.4) cáncer de ovario (1.9; 95% CI,1.3-2.8) y el linfoma no-Hodgkin (1.8; 95% CI ,1.2-2.6), este último limitado a los pacientes mayores de 40 años. El segundo estudio fue una extensión de la que acabamos de citar, relativa a los datos de 64,492 mujeres. Se confirmó el aumento del riesgo de cáncer de ovario (1.4; 95% CI,1.2-1.7) y un riesgo significativo límite para el linfoma no-Hodgkin, ya que el intervalo de confianza contiene la unidad (1.2; 95% CI, 1.0-1.5). Curiosamente, una reducción significativa del riesgo para el cáncer de cuello uterino también surgió de este segundo estudio (0.6, 95%, CI 0.5-0.8). Un estudio posterior incluyendo un subgrupo de 15,844 mujeres de este mismo registro identificó un riesgo mayor que tres veces más de cáncer de mama en las mujeres cuya única indicación para la cirugía había sido endometriosis.

Un fuerte vínculo epidemiológico entre el cáncer de ovario y endometriosis ha surgido de varios estudios realizados en mujeres infértiles.^{9,18} La causalidad directa es extremadamente difícil obtener de estos estudios, sin embargo, dada la alta incidencia de la endometriosis como una causa de infertilidad. En el estudio de Ness et al,¹⁸ por ejemplo, tanto la endometriosis como una causa conocida de infertilidad y la infertilidad de causa desconocida se asociaron independientemente con una mayor incidencia de cáncer de ovario. Además los factores de confusión en todos estos estudios son el uso o no de anticonceptivos orales, la ligadura de trompas o la paridad anterior, se sabe que la protección contra el desarrollo de cáncer de ovario, y, por otra parte, la edad y los antecedentes familiares de cáncer de mama y / o de cáncer de ovario, se sabe que lo favorecen. Algunos estudios han tratado de estratificar por todos estos factores, con el fin de evaluar el impacto independiente de la endometriosis en el riesgo de cáncer de ovario, y de hecho Modugno et al¹⁹ todavía encontraron una mayor incidencia de cáncer de ovario en las mujeres cuyo único supuesto factor de

riesgo era la endometriosis (1.3; 95% CI, 1.11.6).

En conjunto, sin embargo, el aumento en el riesgo derivado de todos estos estudios es inferior a dos veces si se compara con la de la población en general que, en términos epidemiológicos, indica una asociación débil, que puede también ser explicado por sesgos. Si sumamos esto al hecho de que las pruebas de cohorte retrospectivos y estudios de casos y controles sufre de una debilidad inherente al tratar de establecer una relación de causalidad, en el caso de una relación directa entre la endometriosis y el cáncer de ovario a partir de datos epidemiológicos por sí sola es el más débil. Lo mismo puede decirse de la relación con otros tipos de cáncer. La asociación entre la endometriosis y el cáncer de mama que se encontró en los dos estudios realizados en Suecia no se ha duplicado en forma convincente en otros similares. Una explicación plausible para esta asociación, además, podría ser que el ambiente hormonal que favorece el desarrollo de la endometriosis, que es reconocidamente una enfermedad hormono-dependiente, también favorece el desarrollo del cáncer de mama, que es el paradigma de cáncer relacionado con hormonas. Wyshak et al informaron por primera vez una asociación entre la endometriosis y el melanoma,²⁰ y este mismo grupo de investigación ha confirmado en repetidas ocasiones sus conclusiones en los estudios de varios de sus datos originales.^{21,22} Sin embargo, los resultados se basan en datos de un número limitado de casos y los de otros grupos haciendo la misma pregunta no son concluyentes. La única asociación que ha sido confirmada de forma independiente en los amplios estudios llevados a cabo por diferentes grupos ha sido la de entre la endometriosis y el linfoma no-Hodgkin.^{8,24} Entre las explicaciones aventuradas están una predisposición inmunológica común a ambas condiciones (la más

TABLA 35.1 Estudios Reportando diferencias estadísticamente significativas en incidencia de cáncer entre portadoras de endometriosis y población normal

Estudio	Referencia	Tipo de cáncer	Riesgo	95% CI
Brinton et al	8	Ovarico	1.9	1.3 – 2.8
Ness et al	18	Ovarico	1.7	1.1 – 2.7
Modugno et al	19	Ovarico	1.3	1.1 – 1.6
Schairer et al	15	Mama	3.2	1.2 – 8.0
Wyshak et al	20	Melanoma	3.9	1.2 – 12.4
Brinton et al	8	Linfoma	1.8	1.2 – 2.6
Borgfeldt and Andolf	17	Cervical	0.6	0.4 – 0.9

plausible), medicamento recetado para el tratamiento de la endometriosis como un disparador de linfoma o de un agente etiológico común.²⁵ La **Tabla 35-1** resume los estudios epidemiológicos más relevantes realizados sobre la relación entre la endometriosis y el desarrollo de cánceres de ovario y otros, revelando una asociación estadísticamente significativa. Por cada estudio representado en la tabla, existe al menos uno llevado a cabo con la misma metodología que no obtiene los mismos resultados (en la mayoría de los casos, el intervalo de confianza incluye la unidad). A pesar de ello, las asociaciones descritas no deben ser desestimadas como hallazgos de simple casualidad, ya que los estudios futuros pueden confirmarlos.

La Evidencia Histológica

Un pequeño número de cánceres de ovario parecen surgir de endometrio ectópico que ha experimentado una transformación maligna. Según Scott,²⁶ para ser capaz de diagnosticar esta eventualidad, no es suficiente ver el tumor en las proximidades de la endometriosis, es decir, el tejido que muestra la presencia de glándulas endometriales y estroma endometrial (lo que se conoce como "criterios de Sampson"), pero también es necesario observar en la misma muestra grados variables de hiperplasia endometrial, metaplasia y atipia que conduce del endometrio normal al cáncer. La aplicación retroactiva de criterios estrictos a grandes series, la más grande incluyendo 1.000 pacientes,²⁷ la incidencia de cáncer de ovario en pacientes operados principalmente por la endometriosis ha sido reportada que se encuentra entre 0.8% y el 8.9%. El más consistente entre estos hallazgos es atipia. En la mayor serie contemplando este aspecto, Prefumo et al²⁸ encontraron atipia significativamente más grave en las lesiones de endometriosis en pacientes con cáncer de ovario, aparentemente derivados de la endometriosis en comparación con las lesiones de pacientes con endometriosis simple (14/14 casos, el 100%, frente a 5 / 325 casos, 2%).

Existe unanimidad en que las variedades histológicas más frecuentes de cáncer de ovario asociado con la endometriosis son los de células claras y los endometrioides. En este sentido, uno de los estudios más importantes es el primer informe de Sanz de la Cuesta et al,²⁹ que limitaron su investigación a los cánceres de etapa I, los tumores más probables que reflejan las características biológicas del clon oncogénico original dando origen a ellos. Su serie es aquel en el que la asociación de la endometriosis casi exclusivamente de células claras y carcinoma endometrioide es más claro. Este cambio hacia dos va-

riedades histológicas poco frecuentes, especialmente los de células claras, junto con el hecho de que el hallazgo concomitante de la endometriosis en carcinoma de ovario (4-29%) no difiere significativamente de la esperada en la población general, sugieren algún tipo de vínculo causal entre ambas entidades. Otra de las características histopatológicas refuerza aún más esta idea: quistes ováricos unilaterales endometriósicos, en contradicción con todos los otros quistes de ovario, que se distribuyen por igual entre la hemipelvis derecha y la izquierda lo están más a la izquierda-que del lado derecho, y esta diferencia es estadísticamente significativa.³⁰ Se ha postulado que esto se debe al atrapamiento preferencial en la hemipelvis izquierda del reflujo de trompas que contienen grupos de células viables de endometrio. El mismo desequilibrio significativo hacia la hemipelvis izquierda ha sido reportado por Vercellini et al para el carcinoma endometrioide ovárico,³¹ que también encontró una tendencia similar para carcinoma de células claras, que en este caso no alcanzó significación estadística.

Evidencia Genética Molecular

Características biológicas a nivel molecular y genético compartido por la endometriosis y el cáncer pueden arrojar luz sobre el potencial de malignidad de las lesiones de endometriosis. El estado actual del conocimiento sobre esta cuestión ha sido examinado en profundidad por Vigano et al.¹² Según estos autores, el cáncer se define biológicamente por el crecimiento monoclonal, los cambios genéticos específicos, las mutaciones en los genes supresores de tumores y la ventaja replicativa. Ahora es, de hecho ampliamente aceptado que el origen del cáncer es monoclonal. Según esta teoría, una sola célula en un determinado momento adquiere a través de mutaciones una ventaja de crecimiento que se transmite a las células hijas. Tras los cambios genéticos en los hijos (cuatro a seis se cree que es el mínimo necesario) en última instancia, dan lugar a un tumor maligno. Así, si la monoclonalidad es demostrada de forma convincente en una lesión proliferativa, su potencial de transformación maligna es mucho mayor que, por ejemplo, el de tejido cicatricial, o para el caso, endometrio normal, que también prolifera, pero de una manera absolutamente controlada. La herramienta clásica genética para la evaluación de clonalidad en las mujeres es el fenómeno de inactivación de cromosoma X. Las mujeres, desde el punto de vista genético, son un mosaico de células en las que o bien el cromosoma X es al azar inactivado, ya que ambos no se puede activar a la vez (si fueren, mujeres tendrían un doble juego de

los genes del cromosoma X activo si se compara con los hombres). La inactivación se dispara en la fase embrionaria de desarrollo se mantiene en células hijas durante toda la vida. Existen herramientas que están fuera del alcance de su capítulo para saber si, en una dada célula el cromosoma X inactivo es la paterna o la materna. En un tejido monoclonal, el cromosoma inactivado es, obviamente, siempre el mismo en cada célula. A pesar de que varios informes parecen indicar que las lesiones de endometriosis son en realidad de origen monoclonal, la evidencia actual aún no es concluyente. La investigación se ve obstaculizada por el hecho de que la porción de los focos endometriósicos monoclonales es el componente epitelial, mientras que el estroma circundante es siempre policlonal. Técnicas de captura láser de micro disección ayudarán a resolver este dilema en el futuro inmediato.

Como se ha mencionado anteriormente, la teoría de "múltiples afectados" del cáncer³¹ implica que varios cambios genéticos (por lo menos cuatro a seis) son necesarios para desarrollar el cáncer de los tejidos normales. Básicamente, resultan en la activación anormal por una serie de mecanismos de los genes de otra manera normal llamados protooncogenes, que de esa manera se convierten en oncogenes, y la mutación o pérdida de genes supresores de tumores. Estos modelos de activación oncogénica son bastante conocidos por un número de cánceres, como el carcinoma de colon, donde los pasos moleculares que marca la transición de un pólipo benigno al cáncer invasor están claramente definidos. Este sin embargo no es el caso de la transición de la endometriosis con el cáncer de ovario, y que ni siquiera es claro si esta transición tiene lugar alguna vez en absoluto. Las alteraciones genéticas más graves que se pueden estudiar durante la activación oncogénica son las citogenéticas. Ganancias o pérdidas cromosómicas, llevando al reordenamiento de material genético o pérdida del mismo y por la cual, por ejemplo, una región del promotor puede ser reubicada cerca de un protooncogén, o una región que contiene un gen supresor de tumor puede ser perdida por completo, se puede estudiar por medios relativamente simples, tales como técnicas de citogenética clásica, o un poco más sofisticadas, como hibridación in situ fluorescente (FISH) con sondas específicas para las regiones cromosómicas especialmente vulnerables, o los estudios de la pérdida de heterocigosidad basada en PCR (LOH). No se han encontrado alteraciones a la fecha en endometriosis mediante citogenética estándar.³² Por medio de FISH, alteraciones específicas en la región del cromosoma 17 que contiene el locus p53, uno de los principales actores en la carcinogénesis de ovario, se han encontrado en la

Tabla 35-2: Pérdida de estudios basado en la PCR heterocigosidad demostrar un gradiente de alteraciones de la endometriosis normal a través de la endometriosis adyacente al cáncer de ovario

Región cromosómica	Endometriosis %	Endometriosis adyacente a endometrioides carcinoma de ovario%	Endometrioides carcinoma de ovario%
2q	0	0	40
4q	0	8	29
5p	0	0	14
5q	6	20-25	46
6q	0	27-60	29-70
7p	0	0	28
9p21	0-17	31	54
10q23.3	56	40-60	42-43
11q	18	20-25	37-50
17p13.1	0-5	0	42
17q21	0	0	46
22q	15	20-31	45-47
Xq11.2-q12	0	0	38

endometriosis avanzada.³³ Aunque el número de casos y un estudio cromosómico fueron bajo, este es el primer indicio a nivel molecular que una alteración común en el cáncer de ovario también está implicada en la progresión de la endometriosis. Estos hallazgos no han sido confirmados en posteriores estudios específicos de mutaciones de p53 o LOH en la región que contiene p53 del cromosoma 17. Sólo Sáinz de la Cuesta et al¹⁰ encontraron una transición en la acumulación de la proteína p53 mutante de las lesiones de endometriosis normal (12%) a través de la endometriosis atípica (100%) en el carcinoma de ovario (100%) en las muestras de carcinoma de ovario. El consenso general en la actualidad es que la endometriosis normal, incluso si es adyacente al cáncer, sólo muy rara vez presenta mutaciones en el gen p53.

Otros estudios LOH de la endometriosis han abarcado un conjunto más amplio de regiones cromosómicas, y un gradiente de alteraciones de la endometriosis normal a través de la endometriosis adyacente al cáncer de ovario al cáncer de ovario mismo se han identificado en varios de ellos.^{3,34-36} Los resultados de estos estudios se resumen en la **Tabla 35-2**.

Los estudios comparativos de hibridación genómica, que permitirá la detección de los desequilibrios genómicos a través de todo el genoma han detectado alteraciones

en el 83% de las muestras de pacientes con endometriosis avanzada.³⁷ La mayor tasa de pérdida genómica (50% de los casos) se detectó en los cromosomas 1p y 22q, y tasas más bajas se detectaron también en los cromosomas 5p, 6q, 7p, 9q, 16 y 17q.

Las alteraciones en oncogenes específicos y genes supresores de tumores, además de p53, mencionado anteriormente, que pudieran facilitar el paso de la endometriosis normal al cáncer, también se han estudiado en la endometriosis. Si esta transición se llevara a cabo de hecho, PTEN es uno de los principales candidatos para desempeñar un papel importante en ella. Como se ha mencionado en el párrafo introductorio, un modelo de ratón que implica la activación de K-ras y la inactivación de PTEN se ha desarrollado,¹⁵ en la que la endometriosis normal sufre una transformación maligna. Las mutaciones K-ras se han descrito en el carcinoma de ovario claro, pero no en la endometriosis atípica adyacente o distantes.¹¹ Las mutaciones PTEN se han descrito en la mayoría de los carcinomas³⁸ de endometrio, y una alta frecuencia de LOH en 10q23.3 (el locus de PTEN, de los cuales el gen toma su nombre) también se ha encontrado en el carcinoma de ovario endometriode.³⁶

Conclusión

En conclusión, existe (débil) prueba epidemiológica e histológica que une la endometriosis con el desarrollo de células endometrioides y el carcinoma de ovario en un pequeño número de casos. También existe un modelo animal en el que una transición de endometriosis que surge espontáneamente al cáncer de puede ser provocada por medio de manipulaciones genéticas de un pequeño número de oncogenes y genes supresores de tumores. Sin embargo, este modelo de transición de tejidos benignos al cáncer aún no ha sido plenamente confirmado en humanos. En conjunto, la evidencia disponible es aún muy controvertida en muchos aspectos, y no es suficiente para considerar la endometriosis una lesión premaligna en la actualidad.

References

- Noel JC, Chapron C, Fayt I, Anaf V. Lymph node involvement and lymphovascular invasion in deep infiltrating rectosigmoid endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 89:1069-72
- Schneider J, Jiménez E, Rodríguez F, del Tánago J. c-myc, c-erb-B2, nm23 and p53 expression in human endometriosis. *Oncol Rep* 1998; 5:49-52.
- Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Yakimoto Y, Kubo T, Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrial carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60:7052-56.
- Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 (Suppl) 1:44-50.
- Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H. Ovarian endometriosis associated with ovarian cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 298-304.
- Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:788-95.
- Bertelsen L, Mellekjær L, Frederiksen K, Kjær SK, Brinton LA, Sakoda LC, van Valkengoed I, Olsen JH. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer* 2006; 120:1372-75.
- Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergkvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-79.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14.
- Sáinz de la Cuesta R, Izquierdo M, Cañamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 expression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:87-93.
- Otsuka J, Okuda T, Sekizawa A, Amemiya S, Saito H, Okai T, Kushima M, Tachikawa T. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Mod Electron Microsc* 2004; 37:188-92.
- Viganò P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Upd* 2005; 12:77-89.
- Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331-41.
- Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2007; 88:588-93.
- Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005; 11:63-70.
- Schairer C, Persson I, Falkenborn M, Næssén T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997; 70:150-54.

17. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
18. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
19. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 733-40.
20. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Reproductive factors and melanoma of the skin among women. *Int J Dermatol* 1989; 28:527-30.
21. Hornstein MD, Thomas PP, Sober AJ, Wyshak G, Albright NL, Frisch RE. Association between endometriosis, dysplastic nevi and history of melanoma in women of reproductive age. *Hum Reprod* 1997; 12:143-44.
22. Wyshak G, Frisch RE. Red hair color, melanoma and endometriosis: suggestive associations. *Int J Dermatol* 2000; 39:795-800.
23. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: III. Reproductive factors and contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141:943-50.
24. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:181-2.
25. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers T. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa women's health study. *Cancer* 2002; 94:1612-18.
26. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2:283-89.
27. Stern RC, Dash R, Benley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:133-39.
28. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol* 2002; 84:280-84.
29. Sáinz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60:238-44.
30. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol* 2003; 101:164-66.
31. Han WC, Weinberg RA. Modelling of the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev* 2002; 2:321-41.
32. Tamura M, Fukaya T, Murakami T, Uehara S, Yajima A. Analysis of clonality in human endometriotic cysts based on evaluation of X chromosome inactivation in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Lab Invest* 1998; 78:213-18.
33. Simpson JL, Farideh ZB, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:21-40.
34. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998; 58:1707-12.
35. Diebold J. Molecular genetics of ovarian carcinomas. *Histol Histopathol* 1999; 14:269-77.
36. Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50:39-43.
37. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, du Manoir S, Stojkoski A, Levardon M. Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 1999; 105:444-51.
38. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-30.

Capítulo **36** *Células Madre y Clonalidad en Endometriosis*

Introducción

Las células madre adultas son células indiferenciadas presentes en la mayoría de tejidos adultos. Son difíciles de identificar en muchos tejidos debido a su falta de distinguir las características morfológicas y la actual falta de marcadores específicos conocidos. Las células madre adultas se definen por sus funciones: alto potencial de proliferación, la auto-renovación y diferenciación en uno o más linajes.¹ Las células madre adultas también inician clones de células en cultivo cuando se siembran a densidades muy bajas. El mantenimiento de una etiqueta de la síntesis del ADN (BrdU) durante períodos prolongados de tiempo es otra característica de las células madre adultas, ya que, paradójicamente, éstas se proliferan con menor frecuencia que su falta de células madre de su hija.² Las células madre adultas mantienen la homeostasis del tejido, proporcionando las células de reemplazo en la regeneración de tejidos, en el cambio de rutina celular así como de reparación después de una lesión aguda.³ El equilibrio entre las células madre adultas y la diferenciación está estrictamente regulada por el nicho de células madre, que comprende las células madre adultas, células que rodean el nicho de célula(s) y la matriz extracelular, garantizando un equilibrio adecuado entre la sustitución de células madre y el suministro de células maduras diferenciadas para mantener la homeostasis de tejidos para la función del órgano.³ Así, el nicho de células madre sirve para proporcionar un entorno protector para el residente de células madre para mantener la fidelidad genética a lo largo de la vida, y al mismo tiempo mantener la capacidad para responder rápidamente a las necesidades del tejido para el reemplazo celular.

La identificación exitosa de las células madre del endometrio y sus marcadores de superficie celular tendrán un impacto significativo en la investigación en la

fisiología del endometrio, implantación, embarazo, edad reproductiva, las enfermedades del endometrio, como miomas, fibrosis, dismenorrea, cáncer de endometrio, y la adenomiosis, y en otras enfermedades ginecológicas, como la endometriosis. Este es precisamente el impulso para el creciente interés en este ámbito.

Células Madre Edometriales / Células Progenitoras

El concepto de que los puertos de endometrio basales de células madre / progenitoras responsables de la notable capacidad de regeneración del endometrio se propuso hace muchos años (revisado en Gargett 2007).² Los intentos de aislar, caracterizar y localizar células madre endometriales o células progenitoras se han realizado recientemente como los enfoques experimentales para identificar las células madre adultas en otros tejidos,² dando como resultado la identificación de las poblaciones raras de células madre epiteliales o células progenitoras mesenquimales y células como las del endometrio humano.

Células Madre Epiteliales del Endometrio / Células Progenitoras

Estudios de Clonación de Célula

La primera evidencia publicada de la existencia de células madre epiteliales del endometrio o células progenitoras en el endometrio humano procedía de estudios de clonación de células, donde las suspensiones unicelulares se sembraron a la densidad de clonación en los cultivos.⁴ Raras células epiteliales de clonación se identificaron en el ciclo normal y en el endometrio perimenopáusico inactivo y en el endometrio de las mujeres con anticonceptivos orales, lo que sugiere que las células epiteliales de clon-

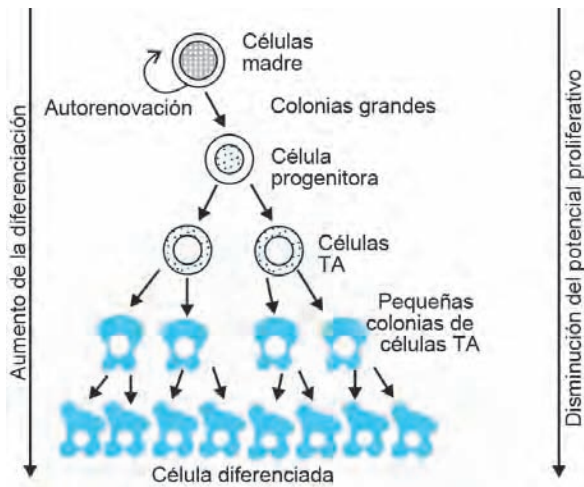


FIGURA 36-1: La relación de la colonia de endometrio formando células con el modelo jerárquico para la diferenciación de células madre.

Las células madre tienen la capacidad de autorrenovación y reemplazo de las mismas, así como diferenciarse en células progenitoras confiadas por medio de divisiones celulares asimétricas. Las progenitoras proliferan y dan lugar a más diferenciadas de rápida proliferación de células de tránsito amplificadas que finalmente se diferencian en producir un gran número de terminalmente diferenciadas células funcionales sin capacidad de proliferación. Postulamos que las grandes colonias son iniciadas por células madre putativas, células progenitoras / y las colonias pequeñas por ampliación de las células putativas en tránsito. Reproducido con autorización de Chan et al.2004.⁴

ación pueden ser responsables de la regeneración de las glándulas en el ciclo del endometrio atrofico.^{4,5} Estos estudios encontraron que el 0.22% de las células epiteliales del endometrio tenían actividad de unidad formadora de colonias (UFC). Dos tipos de UFC forman: grandes (0,09%) y pequeños (0,14%), llevando a la hipótesis de que las grandes UFC fueron iniciadas por una célula madre / progenitora (**Figura 36-1**), posiblemente situada en la base de las glándulas en el basal (**Figura 36-2**). Pequeñas UFC son posiblemente iniciadas por células de tránsito diferenciadas amplificadas, probablemente ubicadas en la capa y funcional y responsable de una gran proliferación observada en la primera mitad del ciclo menstrual.^{2,5} La expresión diferencial de marcadores epiteliales se observó entre UFC grandes y pequeños. Pequeños UFC expresaron diferenciación de marcadores epiteliales, citoqueratina, molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM) y la integrina $\alpha 6$ -, pero sólo este último se expresó en las células de grandes UFC, que incluía células pequeñas, con una alta tasa nuclear citoplasmática lo que sugiere un fenotipo indiferenciado.⁵ El porcentaje de UFC epitelial del endometrio no varió con la etapa del ciclo menstrual, lo que indica su persistencia en endometrio humano.⁵

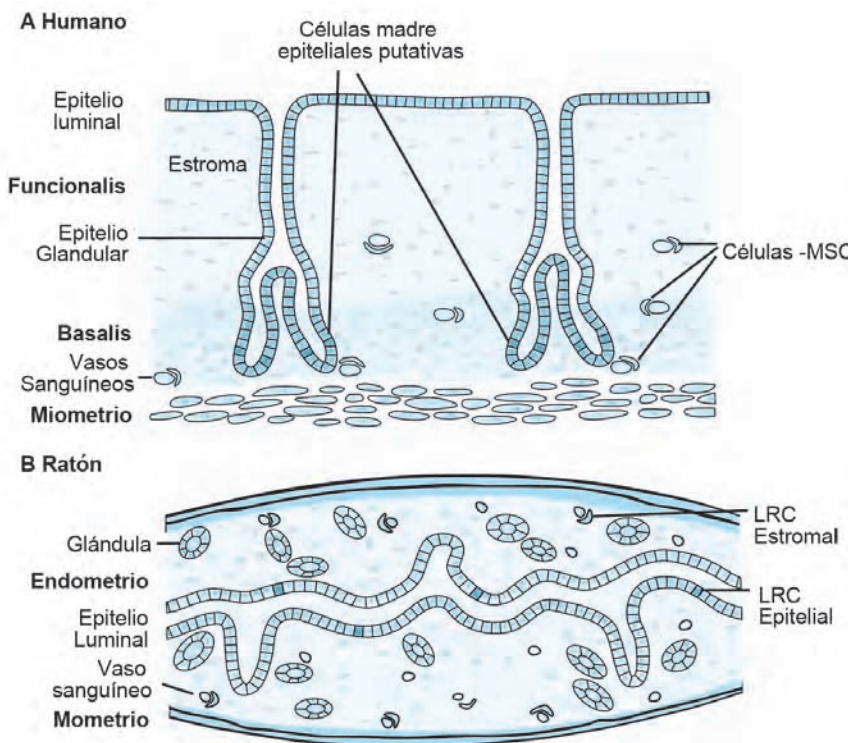


FIGURA 36-2: Esquema que muestra la posible ubicación de candidatos de células madre endometriales o células progenitoras en humanos y el endometrio de ratón. (A) En el endometrio humano, existe la hipótesis de que células madre epiteliales /progenitoras se ubicarán en la base de las glándulas en la basal. Los datos recientes indican que las células similares MSC se encuentran cerca de los vasos sanguíneos, posiblemente, tanto en el basal y / o la funcionalis. (B) endometrio del ratón, el candidato de células madres epiteliales y estromales o células progenitoras (células que conservar las etiquetas, LRC), que proliferan rápidamente durante la estimulación del crecimiento del endometrio se encuentran localizadas en el epitelio luminal y sobre todo cerca de los vasos sanguíneos en la unión del miometrio endometrio, respectivamente. Tomado de Endocrinología Molecular y Celular Vol. 288, Garget CE, Chan, RWS Schwab KE. Factor de Hormonas y crecimiento señalizando en la renovación del endometrio: papel de las células madre / progenitoras, páginas 22-29, 2008 con permiso de Elsevier.

Clonalidad de Endometrio Humano

Un clon es un grupo de células genéticamente, funcionalmente y morfológicamente idénticas, que descienden de un ancestro común de células. Clonalidad, en biología celular, establece el estado de una célula que se deriva de una fuente u otra. Las células endometriales derivadas de dos diferentes células madre / progenitoras, son pues, dos clones, aunque puedan parecer idénticos morfológicamente y funcionalmente.

Evidencia convincente acerca de la composición monoclonal de las glándulas endometriales epiteliales humanas se obtuvo mediante un ensayo de PCR para un gen receptor X de andrógenos, ligado que se somete a la inactivación aleatoria X-ligada.⁶ Glándulas adyacentes dentro de un área de 1 mm² comparten la misma clonalidad. El estudio adicional utilizando ratones hembras portadoras del gen de la proteína fluorescente verde ya sea en el cromosoma X materno o paterno indicó que cada glándula endometrial consiste completamente de células fluorescentes que la superficie del epitelio mostraban una frontera clara entre estos tipos de células.⁶ Estos resultados sugieren la existencia de células madre epiteliales individuales o células progenitoras en la base de las distintas glándulas endometriales y que el endometrio humano comprende unidades de glándulas monoclonales cada una derivada de una sola célula madre epitelial / célula progenitora.

Células de Retención de Etiqueta

Las Células de Retención de Etiqueta (LRC) han sido identificadas como células madres adultas candidatas *en vivo* en el endometrio del ratón.⁷⁻⁹ El enfoque LRC identifica las células madre adultas, por su naturaleza pacífica, de lento ciclo. Se basa en el etiquetado a pulso de la mayoría de las células del tejido con una síntesis de etiqueta ADN (bromodesoxiuridina (BrdU)) durante un momento en que las células madre adultas están proliferando y una persecución posterior de la etiqueta durante largos períodos de tiempo. Las células madre de ciclo lento conservan la etiqueta, mientras que se dividen mientras que las células de amplificación en tránsito de rápida división diluyen la etiqueta a niveles indetectables. La inmunohistoquímica localiza la bromodesoxiuridina (BrdU +) LRC, revelando su localización y el nicho de células madre. Distintos estudios sugieren que las células epiteliales luminales madres / células progenitoras son responsables del crecimiento de las glándulas durante el desarrollo y en el ciclo adulto del ratón (**Figura 36-2B**).⁷ En los ratones prepúberes, las primeras células que se proliferan en el crecimiento del endometrio estimulado

por estrógeno son las epiteliales LRC, indicando que la LRC epiteliales están funcionando como células madre / progenitoras.⁷ Esto sugiere que tienen un papel importante en la regeneración del epitelio luminal que es objeto de la proliferación y la apoptosis sustanciales durante el ciclo estral en lugar de derramarse al igual que en el endometrio humano. Si bien la ubicación de células madre humanas del epitelio endometrial o células progenitoras en la actualidad no se conoce, se espera que se ubicará en las bases de las glándulas en la región basal (**Figura 36-2A**).

Patrones de Metilación de Glándulas Endometriales

Células madre epiteliales del endometrio / células progenitoras cinéticas se han investigado mediante el examen de los errores epigenéticos codificados en los patrones de metilación de glándulas del endometrio humano individual. Este estudio demuestra el poder de utilizar "registro fósil" molecular para documentar la historia de células en el endometrio.¹⁰ Mediante la investigación de células madre epiteliales / células progenitoras cinéticas mediante el examen de los patrones de metilación de los genes y el CSX CSX6 en 30 mujeres de 17-87 años de edad, con paridad variada e índice de masa corporal, la metilación relacionada con la edad con niveles estables después de la menopausia, se observó, lo mismo que significativamente menos metilación en las mujeres flacas, o mujeres multíparas mayores.¹⁰ Estos resultados sugieren que la historia reproductiva de la mujer (es decir la edad de la menarquia, gravidez, y paridad), y, tal vez en menor medida, su historia de vida (peso corporal, antecedentes de uso de anticonceptivos orales), se encuentran registrados fortuitamente en el genoma y / o epigenoma de su endometrio. Por otra parte, el modelado matemático de los datos sugiere que una glándula individual contiene un nicho de células madre con un número desconocido de las células madre de larga duración en lugar de una única célula madre, que argumentan contra la monoclonalidad de las distintas glándulas endometriales.

Células Madre Similares Endometriales Estromales Endometrial / Mesenquimáticas

Estudios de Clonación de Célula

Una pequeña población (1.25%) de los recién aisladas células del estroma endometrial poseen la capacidad formadora de colonias. Estos CFU no sólo son retenidos en los cultivos, pero su proporción aumenta al 15% de las células del estroma después de la expansión antes en cultivos, en densidades de siembra normal.¹¹ Al igual que las CFU epiteliales, dos tipos de CFU estromal se forman

a partir de células recién aisladas, con solo el 0,02% de las células del estroma iniciando CFU grandes, favoreciendo así una jerarquía del estroma celular suponiendo que existen en el endometrio humano.² Ambas colonias del estroma grandes y pequeñas expresaron marcadores de fibroblastos, con algunas células que expresan un músculo liso en calidad (OSMA), indicativo de la diferenciación de miofibroblastos.

La Diferenciación Multilíneaje

Una propiedad de las células madre mesenquimales (MSC) es la capacidad de someterse a la diferenciación multilíneaje. Varias poblaciones de células del estroma endometrial humano pueden ser inducidas a diferenciarse en uno o varios linajes mesenquimales, lo que sugiere que las células similares MSC pueden residir en el endometrio humano. Las células del estroma endometrial comprenden una población heterogénea y cuando se cultivan en las condiciones adecuadas algunas diferenciadas en grasa o linajes condrocitos.^{11,12} Similarmente, la fracción CD146 + PDGF-R β de las células del estroma endometrial humano, enriquecidas 8 veces para estroma CFU diferenciado en cuatro linajes mesenquimales; adipogénica, condrogénica, osteoblástica y miogénica.¹³ Desde que se examinaron poblaciones mixtas de células estromales en todos estos estudios, no fue posible determinar si las células individuales del estroma endometrial son multipotentes.

Células de Retención de Etiqueta

Células madre del estroma / células progenitoras se han identificado en el endometrio del ratón como del estroma LRC.^{7,9} Entre 6-9% de las células del estroma fueron identificadas como LRC. Una gran proporción de estos se encontraban cerca de los vasos sanguíneos cerca de la unión endometrio-miometrio,^{7,8} en correlación con su situación basal postulada en endometrio humano (36-Figura 2B). Estroma LRC se caracterizó después por la expresión de varios marcadores. No eran los leucocitos o de origen de la médula ósea, ya que no expresaban CD45.⁷ Algunos (16%) expresaron ER β ⁷ y algunas (0,6) expresaron octubre-4, un marcador de pluripotencia.⁸

Población Secundaria de Células del Endometrio Humano

Otro enfoque para identificar las células madre adultas cuando hay marcadores no conocidos es utilizar el reactivo de método de exclusión de Hoechst, que identifica a una población pequeña de células llamadas Población

Secundaria (SP). Recientemente, las células SP (0-5%) se identificaron en recién aisladas suspensiones celulares humanas de endometrio.^{14,15} Similar a la actividad de CFU en el endometrio humano, el porcentaje de células SP fue muy variable entre los sujetos, aunque superior en las etapas menstrual y proliferativa del ciclo menstrual. Ellas constituyen una población mixta de células, predominantemente las células endoteliales, aunque algunas eran de origen epitelial y del estroma.¹⁵ La población SP estaban principalmente en fase G₀ del ciclo celular indicando su inmovilidad relativa¹⁵ y no expresaron marcadores de diferenciación celular epiteliales del endometrio (CD9) o del estroma (CD13).¹⁴ A raíz de clasificación de células activadas fluorescentes (FACS) y los cultivos a largo plazo en Matrigel 3D, las células SP se diferenciaron en CD9 + E-cadherina+ organoides similares a las glándulas y CD13+ en agrupaciones de estroma.¹⁴ Ambas células SP y células no SP diferenciadas en células secretoras de prolactina decidual.¹⁵ Las células clonogénicas del endometrio se enriquecieron también en el SP en comparación con la fracción no-SP,¹⁵ aunque los niveles tóxicos de reactivo de Hoescht pueden afectar la actividad CFU en las células no SP.

Células Madres del Endometrio / Células Progenitoras Reconstrucción del Tejido Endometrial *In Vivo*

Demostrando la capacidad regenerativa de las poblaciones de células madre adultas endometriales examinando su capacidad para reconstituir el tejido endometrial *in vivo* es un objetivo importante y aporta la prueba funcional de la actividad de las células madre adultas. El endometrio funcional se ha regenerado de forma individual dispersa no fraccionada de suspensiones de células endometriales humanas no transplantadas debajo de la cápsula renal de ratones ovariectomizados y suplementados con estrógeno. Tejido endometrial bien organizado que comprende estructuras glandulares de citoqueratina CD9+, CD10+ CD13+ estroma y capas del miometrio α SMA+ fue reconstruido.¹⁶ Los xenoinjertos endometriales respondieron a las hormonas esteroides sexuales cíclicas, formando glándulas tortuosas y estroma decidualizado cuando se administraron el estrógeno y la progesterona, así como grandes quistes llenos de sangre similares a las lesiones de mancha roja de la endometriosis activa después de retirar el tratamiento hormonal.¹⁶ Este modelo animal sugiere que las células endometriales humanas tienen la capacidad de crecer como el tejido de endometriosis cuando se trasplantan en un sitio ectópico.

Marcadores de Células Madre del Endometrio / Células Progenitoras

La investigación del papel de las células madre del endometrio o células progenitoras en la endometriosis se vería enormemente facilitada si hubiera marcadores específicos que identifiquen su ubicación en el derramamiento de endometrio y de las lesiones de endometriosis. De momento no hay marcadores de células madre endometriales epiteliales o progenitoras y no se pueden distinguir de su progenie madura, el epitelio pseudoestratificado compuesto por las glándulas y el epitelio luminal.

Sin embargo, las células similares MSC fueron aisladas recientemente del endometrio humano usando co-expresión de dos marcadores de células perivasculares, CD146 y PDGF-receptor- β (PDGF-R β).¹³ La sub-población de la clase FACS-CD146+ PDGF-R R β de células del estroma endometrial se enriqueció 8 veces por CFU en comparación con las células del estroma sin clasificar. Las células CD146+ PDGF-R β expresaron marcadores típicos de superficie MSC, CD29, MDL, CD44, CD73, CD90 y CD105 y fueron negativos para marcadores hemopoyéticos y endoteliales CD31, CD34 y CD45.¹³ Sin embargo, STRO-1, un marcador utilizado para aislar prospectivamente MSC de la médula ósea no fue expresado por células CD146+PDGF-R β + ni por CFU de estroma clonogénico.¹⁷ Las células CD146+PDGF-R β + experimentaron la diferenciación multilinaje en los linajes adipogénicos, miogénicos, condrogénicos y osteoblásticos cuando se cultivaron en medios de inducción adecuados.¹³ La Microscopía confocal demostró que células CD146+PDGF-R β + se encontraron perivascularmente tanto en el endometrio humano funcional como en basal. La sub-población de células endometriales del estroma parecen ser similares a la médula ósea y la grasa MSC en la ubicación de diferenciación potencial y perivascular. Este descubrimiento también indica que es posible que las células endometriales similares a MSC se desprendan durante la menstruación.

Un número de estudios han examinado expresión de marcador de células madre en humanos y el endometrio del ratón por inmunotécnicas. Octubre-4 (POU5F1), un marcador de células madre humanas embrionarias pluripotentes y algunas células madre adultas, se ha demostrado en algunas muestras de endometrio humano, pero los tipos de células y la ubicación no fueron determinados.¹⁸ Musashi-1, una proteína de unión al ARN en las células madre neurales y un marcador de células progenitoras epiteliales que regula las vías de señalización de auto-renovación de células madre se lo-

calizó recientemente en un solo grupo pequeño epitelial y del estroma de las células en el endometrio humano.¹⁹ Las células Musashi-1+ se encontraron principalmente en la basal en la fase proliferativa del ciclo menstrual, sugiriendo su posible función de células madre / células progenitoras. Las células estroma Musashi-1+ no se encontraron en una localización perivascular, aunque algunas estaban en una región periglandular, similar a algunos LRC del estroma en el endometrio de ratón.⁷ Una gran parte de las glándulas endometriósicas expresaron Musashi-1. Si las células endometriósicas Musashi-1+ del epitelio basal endometriósico representan derivados basales del epitelio o las células madre / progenitoras con la actividad CFU aún están por determinarse. También es importante determinar si Musashi-1 se expresa en células CD146+PDGF-R β + del estroma y las células SP.

Las células con un fenotipo de células madre hematopoyéticas (CD34+ CD45+) co-expresando CD7 y CD56 se han identificado en suspensiones de células del endometrio humanos y puede ser progenitores linfoides.²⁰ Si estas células funcionan como las células madre hematopoyéticas y generan leucocitos endometriales en el endometrio o contribuyen a la población SP se desconoce. Tampoco se sabe si las células que expresan estos marcadores funcionan como células madre endometriales o progenitoras.²

Fuente de Células del Endometrio / Células Progenitoras

Se cree que las células madre epiteliales y estromales del endometrio o células progenitoras pueden ser derivadas de células madre fetales residuales,² sin embargo, existe evidencia creciente de que las células derivadas de médula ósea también pueden ser una fuente potencial de células de regeneración del endometrio.²¹ Quimerismo significativo que va desde 0.2-52% se detectó en las glándulas endometriales y estroma, de 4 de las mujeres que recibieron un solo antígeno de unión de transplantes de médula ósea HLA sugiriendo que células madre de médula ósea contribuyeron a la regeneración del endometrio en un contexto de renovación celular y estímulos inflamatorios.²¹ La mayoría de las glándulas consistían en su totalidad de células huéspedes o derivadas del donante indicando su monoclonalidad. Sin embargo, algunas glándulas individuales contiene una fracción de las células de cada origen o sólo unas pocas células de origen de los donantes,²¹ lo que sugiere que una única glándula puede estar compuesta por múltiples clones. El estudio de la metilación de la glándula investigando células madre epiteliales / células progenitoras cinéticas

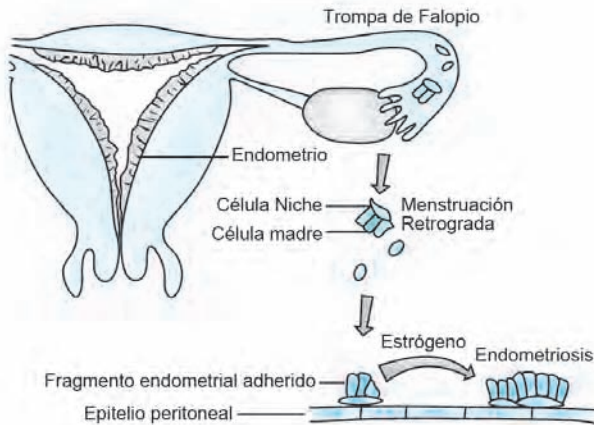


FIGURA 36-3: Posible papel de células madre del endometrio o células progenitoras en la patogénesis de la endometriosis. Se postula que las células madre endometriales o células progenitoras, junto con su nicho de células se desprenden en la cavidad peritoneal a través de la menstruación retrógrada en las mujeres que desarrollan endometriosis.

confirman esta conclusión.¹⁰

No se sabe si el origen de las células de la médula ósea de donantes que contribuyen al tejido endometrial quimérico es de células madre hemopoyéticas o mesenquimales o células mieloides. Más evidencia sobre la contribución de las células de médula ósea para reparación endometrial proviene de los estudios de género de unión de trasplante de médula ósea en ratones, donde <0,01% de la citoqueratina positiva de células endometriales epiteliales y <0,1% de las células del estroma contenían un cromosoma Y.²² La contribución de células de la médula para reparar el endometrio es muy modesta y el injerto del endometrio parece más probable durante la reparación después de la lesión. En una nueva doble reportada *CD45/Cre-Z/EG* modelo de ratón transgénico utilizado para rastrear el destino de *CD45* + proteína verde fluorescente las células circulantes de médula ósea *CD45* + demostraron que contribuyen un pequeño número de células epiteliales endometriales luminal GFP+, que van desde 0% en 6 semanas de edad y el 6% en 20 semanas de edad en los ratones.²³ A pesar de que eran animales insuficientes para el análisis estadístico, estos datos indican la creciente contribución de las células derivadas de la médula ósea para el epitelio endometrial en el tiempo. La falta de expresión de *CD45* en epiteliales y estromales LRC puede deberse a la transdiferenciación en células del endometrio.⁷ Es demasiado pronto para sacar conclusiones sobre si las células endometriales son derivadas de células de la médula ósea o de células madre residentes. Por otra parte, no está claro si existe una célula madre del endometrio última que tiene capacidad para susti-

tuir todas las células del endometrio, incluyendo células epiteliales, vasculares, estromales, o si se hay epitelio separado y MSC. Hasta la fecha, los datos sugieren que hay dos distintas células madre endometriales o células progenitoras, una célula progenitora de células epiteliales y células similares MSC.

Células Madre del Endometrio / Células Progenitoras y Endometriosis

La patogénesis de la endometriosis es actualmente poco conocida. La teoría más común es que la menstruación retrógrada deposita fragmentos viables endometriales en la cavidad pélvica que se insertan en e invaden el mesotelio peritoneal para establecer el crecimiento de tejido endometrial ectópico.²⁴ No se sabe por qué sólo las 6-10% de mujeres desarrollan endometriosis cuando la menstruación retrógrada ocurre en la mayoría de las mujeres. Una hipótesis atractiva es que al parecer células madre del endometrio o células progenitoras son anormalmente desprendidas durante la menstruación, ganando el acceso a la cavidad peritoneal en la que establecen los implantes ectópicos en las mujeres que desarrollan endometriosis (**Figura 36-3**).^{2,25-27} Aunque las lesiones de endometriosis a largo plazo pueden desarrollarse a partir de las células madre del endometrio o células progenitoras, las que pueden resolver han sido establecidas por células de tránsito amplificadas más maduras. Como alternativa, las células madre del endometrio o células progenitoras con aberraciones intrínsecas, aún por identificar, pueden haber aumentado la propensión a implantar y establecer una colonia ectópica, o el implante de células madre normales y células progenitoras más fácilmente en un mesotelio peritoneal anormal. No se ha reportado a la fecha evidencia directa para el papel de células madre endometriales o células progenitoras en la patogénesis de la endometriosis, sin embargo existen numerosos experimentos de informes que células endometriales humanas no fraccionadas pueden establecer el crecimiento del endometrio ectópico en los muchos modelos utilizados para el estudio de la endometriosis.²⁶ En los babuinos que también menstrúan, el desprendimiento de residuos menstruales induce endometriosis espontáneamente o bajo condiciones experimentales,²⁸ lo que sugiere la presencia de células madre / progenitoras en los residuos.

Clonalidad de Endometrio Ectópico

Hay un gran interés en establecer la clonalidad de las lesiones de endometriosis para dar pistas sobre la patogénesis de la endometriosis, en particular la historia natural

del desarrollo de la lesión. Cuando un diagnóstico clínico de la endometriosis se hace, la lesión (s) ya ha estado en existencia desde hace algún tiempo. No hay pistas sobre la duración de la lesión (s) de haber existido, la relación, si existe entre las diferentes lesiones en el mismo paciente, y cómo la existencia de estas lesiones se correlacionan con la aparición o bien la severidad de los síntomas como la dismenorrea o de otro tipo de dolor pélvico.

Si la monoclonalidad de las lesiones de endometriosis puede ser firmemente establecida, puede ser posible reconstruir historias de lesión a través de medios genéticos moleculares.²⁹ Además, si las lesiones multifocales son policlonales sin embargo, cada enfoque es monoclonal, lo cual sugiere diferentes orígenes de estas lesiones, ya sea debido a la policlonalidad de las células endometriales o siembra secuencial viable de células endometriales. Por otra parte, esto podría significar que los implantes ectópicos podrían haber sido establecidos por los fragmentos de los tejidos del endometrio, con células madre múltiples endometriales o células progenitoras, como se muestra en un estudio sobre un cultivo celular a largo plazo derivados de las células del endometrio.³⁰ De cualquier manera, la reconstrucción y la comparación de las historias de lesión de lesiones multifocales revela información importante sobre la historia natural de las lesiones, sobre todo si la historia reconstruida está vinculada a la historia de los síntomas del paciente.

Los estudios iniciales reportaron que las células epiteliales de una lesión única endometriósica son en su mayoría de origen monoclonal.³¹⁻³⁵ En 18-40% de los casos, sin embargo, la policlonalidad no podía ser descartada de manera inequívoca. Esta aparente policlonalidad se ha atribuido a una posible contaminación con las células del estroma policlonales, ya que las muestras de tejido fueron examinadas manualmente.³⁵ Es posible que la policlonalidad sólo se produzca en algunos periodos de desarrollo de la lesión.³⁵ También es difícil evitar la contaminación con las células epiteliales tales como los macrófagos y fibroblastos durante la disección manual de los tejidos endometriósicos. Sin embargo, con micro disección mediante captura por láser (LCM), las células individuales de cada foco de lesión de endometriosis pueden ser capturadas y analizadas de forma individual. Con esta técnica, las lesiones multifocales que con frecuencia resultan ser policlonales resultaron ser monoclonales en cada foco en micro disecciones más refinadas y más análisis.³⁶ Un estudio posterior que también está usando de forma independiente LCM confirmó este hallazgo.³⁷ Por lo tanto, se puede concluir que cada enfoque individual de una

lesión de endometriosis es monoclonal de origen, sin embargo, diferentes lesiones son policlonales de origen. Si la teoría de Sampson de la menstruación retrógrada es correcta, entonces las lesiones de endometriosis pueden ser iniciadas por el trasplante de fragmentos de endometrio viable a través de la regurgitación menstrual en la cavidad pélvica. Posteriormente, la progresión de

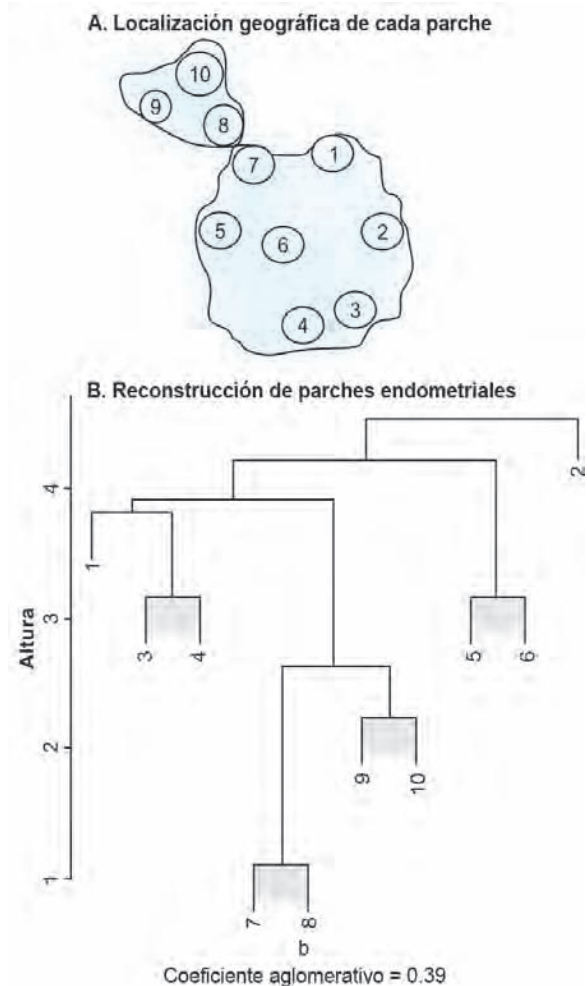


FIGURE 36-4: La reconstrucción de linajes celulares en las células del endometrio. (A) Diagramas que muestra las localizaciones geográficas de 10 parches (para la demostración solamente, y no a escala). (B) Dendrograma de 10 parches sobre la base de datos de las etiquetas. Reproducido con permiso de Wu y Guo.⁴¹

la endometriosis, puede producir a través de sucesiones de selección y expansión clonal como en la neoplasia.³⁸

Reconstrucción de Genealogía Celular en Células del Endometrio

La monoclonalidad de cada lesión endometriósica individual implica que, debido a que todas las células actuales en una sola lesión son descendientes de una sola célula

progenitora, la genealogía o la historia de células podría ser potencialmente reconstruida. Esta historia, una vez reconstruida, permitiría una comparación de las historias de lesión entre las múltiples lesiones en un paciente, y, una vez correlacionadas con información sobre los sitios de lesión y sobre otras variables clínicas como la etapa, la edad de aparición, o reaparición, arrojaría nueva luz sobre cómo inician las lesiones, el progreso, y causas de síntomas.³⁶ Por último, si se puede demostrar que estas células son descendientes de células madre del endometrio o células progenitoras, entonces la teoría de Sampson puede ser demostrada de manera inequívoca.

Dada la monoclonalidad de cada foco de lesión individual, hay una razón de peso para considerar que la progresión de una sola lesión puede ser un proceso de varios pasos involucrando múltiples alteraciones genéticas y posiblemente epigenéticas, que estimulan el crecimiento progresivo en una lesión, un proceso similar a la tumorigénesis. Este proceso de múltiples pasos, visto como una historia de lesión, en la actualidad se dedujo de su morfología. Sin embargo, la progresión puede ser variable entre las lesiones que aparecen similares, y algunos eventos críticos en la patogenia pueden ser difíciles de visualizar o conceptualizar.

En la investigación del cáncer se ha convertido cada vez más evidente que la historia de tumor puede ser reconstruida a partir de los errores de replicación, en cualquier genoma o epigenoma, que subrepticamente graban las divisiones celulares y ascendencia.⁴⁰ Por lo tanto, la expansión clonal, o la evolución anterior a un antepasado común pasado, está representada por un único linaje celular que se puede reconstruir de una manera similar a la reconstrucción de la filogenia a través de los datos genéticos moleculares. Los patrones de metilación comunes a todas las células en un gen silencioso de una dada lesión dada es más probable que se haya producido antes de la última expansión clonal, mientras que los patrones de metilación presentes sólo en algunas células lesionadas probablemente ocurren después del progenitor final. Por lo tanto, puede ser posible descifrar el pasado a base de estos "registros fósiles" moleculares epigenéticos.

Un estudio de prueba de concepto reportado recientemente mostró que el linaje celular puede ser reconstruido a partir de un parche de residuos menstruales a través del uso del reloj molecular epigenético.⁴¹ Esto sugiere que la historia de las lesiones de endometriosis pueden ser viablemente reconstruidas por las actuales herramientas de genética molecular. Los resultados también mostraron que el número de células madre / progenitoras en el

endometrio es muy pequeña, que probablemente ser cientos. La rareza de células madre endometriales o células progenitoras destaca el reto de identificar a células madre endometriales o células progenitoras (**Figura 36-4**).

Sangre Menstrual en Células Madre/ Células Progenitoras

Cada vez hay más evidencia de que las células madre del endometrio o células progenitoras pueden ser vertidas en la sangre menstrual.^{42,43} Estas células tienen amplia capacidad de diferenciación con capacidad de diferenciarse en células del músculo esquelético y cardíaco. La sangre menstrual no sólo contiene fragmentos de derramamiento funcional del endometrio, sino también de sangre periférica que puede contener pequeñas cantidades de células madre hematopoyéticas, MSC o células progenitoras endoteliales. El derramamiento de las células madre del endometrio o células progenitoras en la sangre menstrual requiere más investigación para confirmar estos hallazgos interesantes, y determinar si existen diferencias en su número en mujeres con y sin endometriosis, o si las mujeres susceptibles a la endometriosis pueden tener una mayor propensión a derramar células madre endometriales / progenitoras. Tampoco se sabe si las células madre del endometrio o células progenitoras se desprenden de una manera retrógrada en mujeres con endometriosis. Es probable que si las células del endometrio o células progenitoras se desprenden de los desechos menstruales retrógrados, éstos sólo establecerán lesiones ectópicas, si se transportan con las células de su nicho.

Hay evidencia circunstancial para sugerir que la endometriosis puede ser causada por la dislocación y la implantación de fragmentos basales endometriales en la cavidad peritoneal durante la menstruación.²⁵ La capa basal, según es juzgada por inmunoreactividad ER en la fase secretora, fue significativamente más delgada en mujeres con endometriosis en comparación con el control de las mujeres. Las lesiones de endometriosis tuvieron similares patrones de expresión de los receptores ER y PR como el basal, y había una mayor prevalencia de ER + epitelio y estroma en fragmentos endometriales derramados recogidos de sangre vaginal menstrual en las mujeres con endometriosis.²⁵ Así, las células madre del endometrio o células progenitoras en el basal de la mujer con endometriosis pueden tener acceso al peritoneo para establecer las lesiones de endometriosis debido a mayor desprendimiento y el transporte retrógrado de fragmentos de tejido basal.²⁵

Transdiferenciación, Metaplasia y Células Madre Endometriales/ Progenitoras

Un área de controversia en el campo de células madre es el concepto de plasticidad de células madre adultas. Un cuerpo sustancial de literatura sugiere que las células madre adultas transdiferenciadas en células de otros tejidos y a través embriones germinan capa de las fronteras.^{1,44} Transdiferenciación implica la reprogramación nuclear y representa una forma de metaplasia o alteración de los principales genes de desarrollo. Es el resultado de cambios en el medio extracelular, y suele ocurrir en la fijación de los tejidos dañados.⁴⁴ Metaplasia del revestimiento peritoneal ha sido sugerido como una posible causa de la endometriosis. Sin embargo, otra fuente de las células de metaplasia con capacidad de transdiferenciación son células madre de la médula ósea transportadas a través de la circulación en la cavidad pélvica. En un modelo de trasplante de ratón donde células óseas genéticamente marcadas derivadas de la médula pueden ser rastreadas, se demostró que un pequeño número se incorporó a las lesiones de endometriosis establecidas y transdiferenciadas en células epiteliales (<0,04%) y las células del estroma (0,1%).²² Sin embargo las células derivadas de la médula ósea no parecieron iniciar las lesiones. Las células madre de médula ósea, pueden por tanto, contribuir a la progresión del desarrollo de endometriosis en lugar de iniciación.

El cambio de fenotipo de las células puede involucrar transición epitelial mesenquimal (EMT) o la transición mesenquimal epitelial (TEM), cuyos procesos se conoce que ocurren durante la embriogénesis y recapitulan una vez más en la carcinogénesis. Cambio de fenotipos de células dentro de las lesiones de endometriosis pueden ser responsables de la invasión de las células de endometriosis. Por ejemplo las lesiones de endometriosis contienen una bien diferenciada población de CK+E-Cadherina, una población CKE-Cadherina-estromal y una más invasiva población epitelial CK+E-Cadherina-N-Cadherina+ esta última con propiedades similares a la micrometástasis de carcinoma precoz.²⁷ De acuerdo con la similitud con el carcinoma precoz, las lesiones de endometriosis, regresan durante el agotamiento de la terapia de estrógeno pero se repite en la suspensión del tratamiento, sugiriendo que las células madre putativas o células progenitoras en la lesión permanecen inactivas o latentes y vuelven a activarse en el reemplazo de estrógeno posterior. Las células madre del endometrio o células progenitoras dentro de las lesiones también pueden reimplantar las lesiones posteriores. Curiosamente las células de clonación epiteliales del endometrio son débiles o negativas para citokeratina

y algunas células SP no expresan el marcador CD9 de maduración epitelial, sugiriendo también una transición epitelial-mesenquimal en estas supuestas células madres epiteliales o células progenitoras.

Resumen

Actualmente existen pruebas suficientes para concluir que las poblaciones raras de células madre epiteliales o células progenitoras y células similares MSC están presentes en humanos y el endometrio de ratón. Si bien hay algunas pruebas de la monoclonalidad de glándulas endometriales individuales, todavía no está claro si las células madre epiteliales o células progenitoras existen como simples o múltiples en las bases de las glándulas individuales. Hay mucho interés en la hipótesis de que los focos de endometriosis que son de origen monoclonal son iniciados por células madre o células progenitoras endometriales vertidas retrógradamente y su nicho de células en las mujeres que desarrollan endometriosis. Estudios de Genealogía en fragmentos menstruados, la evidencia reciente de la presencia de células similares MSC en la sangre menstrual, y la identificación de marcadores que permite el aislamiento y la identificación de células endometriales similares MSC impulsa la investigación de la función de las células madre/ progenitoras endometriales en la patogénesis de la endometriosis. El objetivo final sería la meta de procesos de auto-renovación en derramar células madre endometriales o células progenitoras como nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la endometriosis.

Agradecimientos

El trabajo de la autora descrito en esta revisión fue apoyado por concesiones del Cancer Council Victoria ID491079 (CEG). C Gargett es apoyado por un Premio de Trayectoria Profesional NHMRC RD Wright (465121) y SW Guo es apoyado por la concesión 074119517 de Shanghai Science and Technology Commission, China.

References

1. Eckfeldt CE, Mendenhall EM, Verfaillie CM. The molecular repertoire of the 'almighty' stem cell. *Nature Rev Molec Cell Biol* 2005; 6: 726-37.
2. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update* 2007; 13: 87-101.
3. Li L, Xie T. Stem Cell Niche: Structure and Function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 605-31.
4. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004; 70: 1738-50.

5. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl 2): 1124-30.
6. Tanaka M, Kyo S, Kanaya T, et al. Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium. *Am J Pathol* 2003; 163: 295-301.
7. Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem Cells* 2006; 24: 1529-38.
8. Cervello I, Martinez-Conejero JA, Horcajadas JA, et al. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum Reprod* 2007; 22: 45-51.
9. Szotek PP, Chang HL, Zhang L, et al. Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. *Stem Cells* 2007; 25: 1317-25.
10. Kim JY, Tavaré S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: Methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17739-44.
11. Dimitrov R, Timeva T, Kyurkchiev D, et al. Characterisation of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium. *Reprod* 2008; 135: 551-8.
12. Wolff EF, Wolff AB, Du H, et al. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci* 2007; 14: 524-33.
13. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22: 2903-11.
14. Kato K, Yoshimoto M, Kato K, et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22: 1214-23.
15. Tsuji T, Yoshimoto M, Takahashi K, et al. Side population cells contributed to the genesis of human endometrium. *Fert Steril* 2008; 90 (suppl 4):1528-37.
16. Masuda H, Maruyama T, Hiratsu E, et al. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/ g_{γ}^{null} immunodeficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1925-30.
17. Schwab KE, Hutchinson P, Gargett CE. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells. *Hum Reprod* 2008; 23: 934-43.
18. Matthai C, Horvat R, Noe M, et al. Oct-4 expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 7-10.
19. Götte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol* 2008; 215: 317-29.
20. Lynch L, Golden-Mason L, Eogan M, et al. Cells with haematopoietic stem cell phenotype in adult human endometrium: relevance to infertility? *Hum Reprod* 2007; 22: 919-26.
21. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81-85.
22. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25: 2082-86.
23. Bratincsak A, Brownstein MJ, Cassiani-Ingoni R, et al. CD45-positive blood cells give rise to uterine epithelial cells in mice. *Stem Cells* 2007; 25: 2820-26.
24. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99.
25. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, et al. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Human Reprod* 2002; 17: 2725-36.
26. Sasson IE, Taylor HS. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1127: 106-15.
27. Starzinski-Powitz A, Zeitvogel A, Schreiner A, et al. In search of pathogenic mechanisms in endometriosis: the challenge for molecular cell biology. *Curr Molec Med* 2001; 1: 655-64.
28. Fazleabas AT, Brudney A, Gurates B, et al. A modified baboon model for endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 308-17.
29. Salipante SJ, Horwitz MS. Phylogenetic fate mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5448-53.
30. Tanaka T, Nakajima S, Umesaki N. Cellular heterogeneity in long-term surviving cells isolated from eutopic endometrial, ovarian endometrioma and adenomyosis tissues. *Oncol Reports* 2003; 10: 1155-60.
31. Nilbert M, Pejovic T, Mandahl N, et al. Monoclonal origin of endometriotic cysts. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 61-63.
32. Jiang X, Hitchcock A, ryan EJ, et al. Microsatellite Analysis of Endometriosis Reveals Loss of Heterozygosity at Candidate Ovarian Tumor Suppressor Gene Loci. *Cancer Res* 1996; 56: 3534-39.
33. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol* 1997; 150: 1173-8.
34. Tamura M, Fukaya T, Murakami I, et al. Analysis of clonality in human endometriotic cysts based on evaluation of x chromosome inactivation in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Laboratory Investigation* 1998; 78: 213-8.
35. Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, et al. Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 (Suppl 1): 41-6.
36. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, et al. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 2003; 79: 710-7.
37. Nabeshima H, Murakami T, Yoshinaga K, et al. Analysis of the clonality of ectopic glands in peritoneal endometriosis using laser microdissection. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 1144-50.
38. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-8.
39. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062-3.
40. Nomura S, Sukanuma T, Suzuki T, et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis during 2 years of estrogen replacement therapy after total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1019-21.
41. Wu Y, Guo SW. Reconstructing cellular lineages in endometrial cells. *Fertil Steril* 2008; 89: 481-4.
42. Cui CH, Uyama T, Miyado K, et al. Menstrual Blood-derived Cells Confer Human Dystrophin Expression in the Murine Model of Duchenne Muscular Dystrophy via Cell Fusion and Myogenic Transdifferentiation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1586-94.
43. Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, et al. Novel Cardiac Precursor-Like Cells from Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Cells. *Stem Cells* 2008; 26: 1695-704.
44. Tosh D, Slack JMW. How cells change their phenotype. *Nature Rev Molec Cell Biol* 2002; 3: 187-94.

Capítulo 37

Cuestionarios de Calidad de Vida

Resumen

Las altas tasas de recurrencia han sido reportadas en mujeres tratadas por endometriosis a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos mejorando tanto la fertilidad como síntomas. Por lo tanto, debe considerarse como un trastorno crónico. En este contexto particular, los objetivos principales para los profesionales son limitar la progresión de la enfermedad, la recurrencia y mejorar la calidad de vida (CDV). Estudios previos han demostrado una relación entre un aumento de la intensidad del dolor y una disminución de la calidad de vida. Sin embargo, escala visual analógica para medir el bienestar general son insuficientes para cuantificar el impacto de la endometriosis en varios cuestionarios genéricos de calidad de vida. Algunos cuestionarios genéricos principalmente el S-36, están disponibles en varios idiomas pero no son específicamente para las mujeres con endometriosis. Algunos de los cuestionarios específicos están disponibles, pero se han validado en poblaciones de Inglés en su mayor parte comparándose entre los países difíciles. A pesar de estos límites, la calidad de vida debe ser monitoreada sistemáticamente a través del tiempo mediante un cuestionario validado para este trastorno crónico.

Palabras Clave: endometriosis, la calidad de vida, cuestionario validado, cuestionario SF-36, cuestionario EHP-30.

Introducción

La endometriosis es un trastorno ginecológico conocido definido por la presencia de glándulas y estroma endometriales fuera del útero. Esto afecta 10% al 15% de las mujeres en el período¹ reproductivo y tiene una incidencia de hasta un 50% en mujeres infértiles. La endometriosis está

clásicamente dividida en tres tipos: peritoneal, ovárica y la endometriosis profunda infiltrada dependiendo del tipo de infiltración de las estructuras anatómicas y órganos. Sin embargo, estas formas son, de hecho, a menudo asociadas y demandan un enfoque global en la gestión teniendo en cuenta la disponibilidad de la medicina y el perfil de paciente.

La hipersensibilidad generalizada se ha demostrado en mujeres con dolor visceral como la dismenorrea primaria² y la endometriosis.³ La inducción quirúrgica de la endometriosis en modelos de animales también demuestra hiperalgesia, lo que indica que el estado de sensibilización está asociado con la endometriosis.^{4,5} La hiperalgesia generalizada en condiciones de dolor crónico puede ser inducida por una disminución en la eficacia del sistema descendente antinociceptivo, la sensibilización central debido a la activación de larga duración de los campos receptivos o facilitación heterotópica causada por las fibras nociceptivas activas fuera de los campos receptivos.⁶ Es evidente por muchos estudios que los pacientes de dolor crónico sufren y han reducido considerablemente la calidad de vida (CDV).⁷

Como los tratamientos médicos sólo suprimen los síntomas y no son eficaces en las lesiones anatómicas, el tratamiento quirúrgico está justificado.⁸⁻¹³ A pesar de probada eficacia de la cirugía en la fertilidad y los síntomas, las altas tasas de recurrencia de la endometriosis se ha reportado dependiendo de la edad del paciente, la localización de la endometriosis, así como la integridad de la cirugía.¹⁴ Por lo tanto, la endometriosis debe considerarse como un trastorno crónico.¹¹⁻¹³ En este contexto particular, los objetivos principales para los profesionales son limitar la progresión de la enfermedad, las complicaciones postquirúrgicas, recurrencia y mejorar la calidad de vida.

Cuestionarios de Calidad de Vida

Calidad de vida es un multi-dimensional, una variable dinámica con alta variación en el tiempo que abarca aspectos físicos, psicológicos y sociales.¹⁵ La endometriosis afecta negativamente los parámetros¹⁶ psico-sociales y da lugar a una reducción significativa en la calidad de vida relacionada con la salud.¹⁷⁻²⁰ Esta disminución de calidad de vida es el resultado de los síntomas, su asociación y la intensidad, así como la infertilidad asociada. Además los efectos secundarios de los tratamientos médicos y quirúrgicos, la persistencia de un cierto grado de los síntomas de recurrencia, y la necesidad de continuar un tratamiento médico por muchos años, también tiene un impacto de calidad de vida.

La edad de inicio también puede contribuir a la incidencia de la endometriosis en la calidad de vida. De hecho, la endometriosis se diagnostica a menudo en mujeres jóvenes en edad de procrear alterando el funcionamiento social, sentimental y profesional.²⁰ Por otra parte, el dolor crónico y los posibles efectos secundarios de los tratamientos también pueden contribuir a disminuir la calidad de vida al alterar el desempeño laboral, relaciones sociales o el funcionamiento sexual.^{20,21} Aunque Laursen et al demostraron una relación entre el aumento de intensidad del dolor del dolor en curso y una disminución de la calidad de vida, escalas analógicas visuales para medir las áreas de bienestar general, el desempeño del trabajo, las actividades sexuales y de tiempo libre no son suficientes para cuantificar el impacto de endometriosis en la calidad de vida.¹⁹ Existe, por tanto, una necesidad de herramientas apropiadas para evaluar la calidad de vida en la endometriosis. En este contexto, varios cuestionarios están disponibles aunque no todos ellos son específicos de pacientes con endometriosis.

Cuestionarios Genéricos de Calidad de Vida

El Short Form 36 (SF-36) es una encuesta general de calidad de vida relacionada con la salud que incluye 36 preguntas de opción múltiple ordenadas en ocho categorías o sub-escalas que se ocupan de la salud que consideran importantes en la mayoría de las situaciones de asistencia sanitaria: funcionamiento físico, limitaciones del rol (problemas físicos), dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, limitaciones del rol (problemas emocionales), y salud mental.²² Los resultados del artículo son codificados, resumidos, y se transforman en una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud) para cada dimensión. Este instrumento fue diseñado para medir la percepción de la salud en la población general, y su validez clínica y la consistencia interna se han demostrado

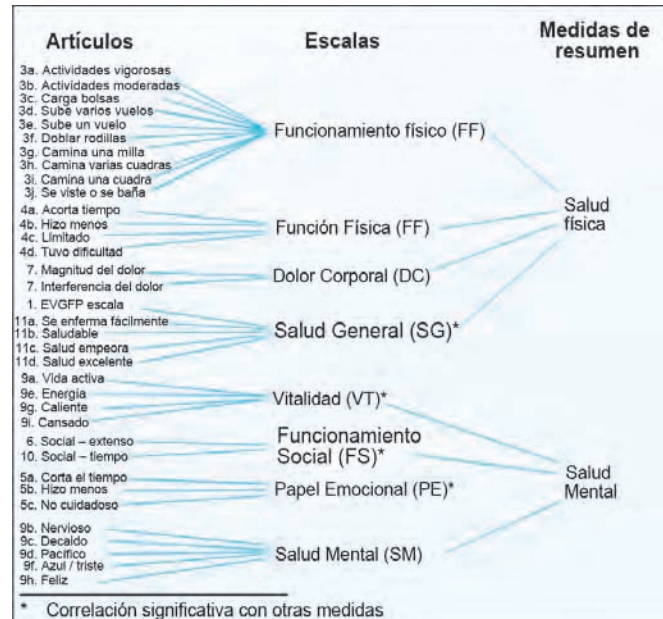


FIGURA 37-1: Modelo de medición SF-36

en la población escolar en muchos países. El SF-36 se ha convertido en uno de los instrumentos más utilizados genéricamente para medir el estado de salud percibido en varias enfermedades y condiciones.²³ Por otra parte, las propiedades de medición, incluyendo la fiabilidad, validez y capacidad de respuesta de las medidas para las mujeres con endometriosis, se han validado.²⁴

El Short Form 12 (SF-12) es una medida genérica validada, aún más corta de usos múltiples, del estado de salud derivado de la SF-36 (Figura 37-1).²⁵ Los 12 artículos incluyen una o dos preguntas de cada uno de los ocho conceptos de salud del SF-36. Las preguntas se calificaron y se analizaron mediante un algoritmo estadístico para obtener dos resultados: el resumen del Componente Físico (PCS) y el resumen del Componente Mental (MCS). Estos resultados pueden ser comparados con el tiempo. Pruebas de confiabilidad se han llevado a cabo en los EE.UU. y el Reino Unido.

El cuestionario EuroQOL EQ-5D define el estado de salud en términos de cinco dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividad habitual, dolor / malestar y ansiedad / depresión. Cada dimensión se divide en tres niveles: no hay problema, un problema o un problema extremo. El estado de salud se puede calcular en valores numéricos con una puntuación de 100 para la "mejor salud imaginable" y 0 para el "peor estado de salud imaginable". El cuestionario ha sido validado para reflejar las variaciones en el estado de salud por subgrupos de población.²⁶

Otros cuestionarios como el Cuestionario de Índice de

Bienestar General Psicológico (PGWBI)²⁷ y el Índice de Bienestar Psicológico General (PGWB) también se han utilizado para evaluar la calidad de vida en mujeres con endometriosis, pero rara vez se han utilizado en estudios clínicos.

Cuestionarios de Calidad de Vida Evaluando Dimensiones Específicas

Lo mismo que estos cuestionarios genéricos, algunos cuestionarios evaluando la dimensiones específicas tales como la sexualidad y la ansiedad / depresión se han utilizado en las poblaciones de las mujeres con endometriosis.

La Subescala de Satisfacción Sexual de Derogatis de Inventario de Funcionamiento (DSFI)²⁸ es una medida multidimensional de diversos aspectos de la función psicológica y sexual, y consta de nueve artículos que reflejan el nivel individual de satisfacción sexual. Es uno de los instrumentos más estudiados en la investigación sexual y se ha encontrado que tienen una alta fiabilidad interna de prueba y re-prueba, así como la validez discriminante.²⁸ El Índice de Satisfacción Sexual Global (GSSI) pide a los sujetos a calcular su nivel general de satisfacción sexual en una escala de 9 puntos anclados en el extremo inferior [0] "no podría ser peor", a "no podría ser mejor" en el límite superior.

La versión revisada de la Escala de Valoración Sexual Sabbatsberg es un cuestionario simple pero satisfactorio de 12-temas adecuado para la auto evaluación del funcionamiento sexual. Este evalúa diversos aspectos por separado incluyendo la libido, la excitación o el placer, la capacidad de orgasmo y satisfacción. Para cada una de las 12 preguntas, hay cinco posibles respuestas de una puntuación de 0 a 4 puntos (desde el más bajo a la más alta calificación de satisfacción sexual). Las 12 puntuaciones se suman y adaptadas en una escala de 0 a 100. Las puntuaciones entre estos valores representan un porcentaje de la puntuación total posible. La validez y la fiabilidad de este instrumento se han demostrado.²⁹

La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (FIAD) es una escala de evaluación del estado de ánimo auto diseñado específicamente para su uso en pacientes de hospital no psiquiátricos para determinar los estados de ansiedad y depresión. Está compuesta por 14 temas: 7 para la sub-escala de ansiedad y 7 para la sub-escala de depresión. Cinco respuestas mutuamente excluyentes, valoradas de 0 a 4 según el aumento de la gravedad psiquiátrica, se proporcionan para cada una de las 14 preguntas. Los puntos se suman entonces para dar el subtotal de puntuaciones de ansiedad y depresión y una puntuación total. La escala HAD ha demostrado ser un instrumento de detección

confiable para ansiedad clínicamente significativa, y la depresión y una medida válida de la gravedad de estos trastornos del estado de ánimo.³⁰

Cuestionarios de Calidad de Vida Específicos para Mujeres con Endometriosis

El primer cuestionario específico para evaluar la calidad de vida en mujeres con endometriosis fue desarrollado por Colwell et al.¹⁵ Jones et al.^{18,31} posteriormente desarrolló otro cuestionario específico de calidad de vida para las mujeres con endometriosis: el Perfil de Salud de la Endometriosis -30 (EHP-30).^{15,18,31} Este cuestionario consta de dos partes: un cuestionario básico contiene 5 escalas aplicables a todas las mujeres con endometriosis (30 artículos) y un elemento modular con 6 escalas que no se aplican necesariamente a todas las mujeres con endometriosis (23 artículos). Las escalas especificadas EHP-30 se componen de diferentes elementos sobre el dolor, el bienestar emocional, su auto imagen y las relaciones sexuales, así como dos escalas en el apoyo social, el control y la impotencia. Cada escala de la EHP-30 se transforma en datos numéricos de 0 (que indica el mejor estado de salud) a 100 (que indica la peor situación de salud) y se calcula de la siguiente manera: calificación a escala es igual a la suma de las puntuaciones brutas de cada elemento en la escala dividida por la máxima puntuación posible en bruto de todos los elementos de la escala, multiplicado por 100.

Límites de los Cuestionarios de Calidad de Vida

Para evaluar la calidad de los datos obtenidos por los instrumentos de estado de salud los estudios suelen centrarse en las pruebas de psicometrías: consistencia interna, fiabilidad, análisis de factores secundarios y correlaciones de artículos. Sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de los instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida en mujeres con endometriosis se basan en propiedades de psicometrías no establecidas. Por otra parte, otras variables, tales como la integridad de datos se han identificado para influir en la puntuación y la estructura de las dimensiones de un cuestionario: un alto porcentaje de datos faltantes en una dimensión indica que los artículos pueden ser confusos, agresivos o inadecuados por lo que es difícil sacar conclusiones sobre la mejora o el deterioro del estado de salud.³³

Una limitación potencial para el uso de cuestionarios genéricos como el SF-36 es que no podría ser lo suficientemente sensible para evaluar los cambios en una enfermedad específica, ya que están diseñados para evaluar CDV en una amplia variedad de enfermedades

o condiciones. De hecho, el SF-36 sólo tiene un número limitado de preguntas sobre el dolor. Por otra parte, estos cuestionarios han sido validados en varios idiomas y por lo tanto permite la comparación entre un país y otro. Por el contrario, mientras que los cuestionarios específicos para las mujeres con endometriosis deben ser más sensibles a los cambios en el estado de salud, ya que incluyen las cuestiones más específicas, a menudo sólo están disponibles para las poblaciones de habla Inglés o han sido validados en los EE.UU. o el Reino Unido solamente.

Impacto de los Tratamientos Médicos y Quirúrgicos en la Calidad de Vida según la Evaluación de los Cuestionarios

Aunque numerosos estudios se han centrado en la eficacia de los tratamientos médicos y quirúrgicos del dolor y los síntomas asociados con la endometriosis, la evaluación de la calidad de vida usando cuestionarios validados ha sido menos estudiada extensivamente.

Calidad de Vida Después de Tratamiento Médico de la Endometriosis

Varios estudios evaluando el impacto de los tratamientos médicos en la calidad de vida se han publicado,³⁴⁻³⁷ pero sólo nos centraremos en los recientes informes de los ensayos aleatorios en este capítulo.

En un estudio de 12 meses, incluyendo 46 mujeres tratadas con terapia con análogos de GnRH y add-back, 44 mujeres tratadas con la GnRH analógica solamente y 43 mujeres tratadas con estroprogestin, Zupi et al³⁸ demostraron que la terapia add-back da mejor calidad de vida mejor al paciente, según fue evaluado por el cuestionario SF-36, con menor pérdida de densidad mineral ósea.

En otro ensayo, Petta et al²⁷ compararon la eficacia de un sistema liberador de levonorgestrel intrauterino (LNG-IUS) con un depósito de análogo de GnRH- en un período de 6 meses. Las calificaciones de los usuarios PGWBI de LNG-IUS aumentaron en 8,3 puntos y 6,8 puntos para los usuarios de la GnRH analógico (no significativo).

Un juicio por Crosignani et al¹⁷ comparando el depósito de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) a la leuprolida usando la escala de la endometriosis específica EHP-30 y el cuestionario SF-36 evidenció una mejora significativa en la calidad de vida en ambos grupos. Significa que las puntuaciones para ambos cuestionarios mejoraron significativamente en ambos grupos a los 6 meses en comparación con el pre-tratamiento, y estas mejoras se mantuvieron a 12 meses de post-tratamiento de seguimiento. No hubo ningún intento de relacionar la

EHP-30 y el cuestionario SF-36.

Calidad de Vida Después de la Cirugía para la Endometriosis

Garry et al³⁹ utilizaron los cuestionarios SF-12 y la Euro-CDV (EQ-5D) para determinar el efecto de la escisión radical laparoscópica en la calidad de vida en un estudio prospectivo de 4 meses. A pesar de que se obtuvo una mejora significativa en la CDV, el corto seguimiento no podía excluir el efecto placebo de la laparoscopia.

En un estudio aleatorio ciego utilizando los cuestionarios EQ-5D y SF-12, Abbott et al⁴⁰ demostraron que la extirpación laparoscópica de la endometriosis era más eficaz que el placebo para mejorar la calidad de vida. La cirugía se asoció con una tasa de respuesta del 30% con placebo que no era dependiente de la severidad de la enfermedad. Aproximadamente el 20% de las mujeres no manifiestan una mejoría después de la cirugía para la endometriosis.

En una serie de 254 mujeres con endometriosis, experimentando escisión laparoscópica y con un seguimiento de hasta 5 años, Abbott et al encontraron que era mejor calidad de vida mediante el cuestionario EQ-5D y que el riesgo de requerir otra cirugía fue de 36%. La endometriosis se evidenció histológicamente en el 68% de las mujeres que se sometieron a una cirugía posterior.

Una vez más utilizando el cuestionario EQ-5D, Ford et al⁴¹ observaron que los pacientes que hayan sufrido una histerectomía o una resección de disco o segmentaria del recto informó una calidad de vida postoperatoria normal. Sin embargo, las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de estudio permanecían más bajas que los de los antecedentes de la población.

En un ensayo clínico abierto aleatorizado en mujeres con endometriosis estadio I a IV, Vercellini et al⁴² comparó la cirugía laparoscópica conservadora con o sin resección del ligamento útero sacro Utilizando el cuestionario SF-36, la Escala HAD y la versión revisada de la Escala de Promedio Sexual Sabbatsberg, la resección del ligamento útero sacro no se ha encontrado tener un impacto positivo adicional en la calidad de vida, el perfil psiquiátrico, y la satisfacción sexual mientras se expone a las mujeres a un riesgo elevado de hemorragia, lesiones ureterales y los trastornos pélvicos de apoyo.

Sesti et al⁴³ utilizaron el cuestionario SF-36 en una prueba de 6 meses para comparar la eficacia de un placebo en comparación con GnRH-a (tryptorelin (o leuprorelina, 3,75 mg cada 28 días) o estroprogestin continua (ethynilestradiol, 0,03 mg más gestoden, 0,75 mg) frente a la terapia dietética en los síntomas dolorosos en las mujeres

que hayan sufrido una cirugía para la endometriosis. Ellos encontraron que tanto el tratamiento postoperatorio y la terapia de supresión hormonal de dieta fueron más eficaces que el placebo para obtener la mejora de calidad de vida.

Utilizando el cuestionario SF-36 en una serie de 58 mujeres sometidas a resección colorectal laparoscópica de la endometriosis, Dubernard et al⁴⁴ encontraron que mejoró de forma significativa de calidad de vida. Sorprendentemente, estos autores también reportaron una mejoría significativa de la calidad de vida en las mujeres que sufren complicaciones graves, tales como fístulas rectovaginales, requiriendo repetir la cirugía o las que requieren una conversión a laparatomía.

El Uso de Calidad de Vida como un Predictor de Resultados después de la Cirugía

Redwine y Wright⁴⁵ reportaron que no todos los síntomas de la obliteración de cultivos de endometriosis del saco de Douglas se mejoraron de manera similar después de la cirugía y que algunos de los síntomas no habían cambiado o empeorado. Escala visual analógica cualitativa y / o semi-cuantitativa de síntomas han confirmado que la fatiga, diarrea, constipación y dispareunia dismenorrea pueden permanecer sin cambios. En una serie de mujeres sin afectación del recto sometidas a una resección completa laparoscópica de la endometriosis profunda con resección parcial del fondo de saco vaginal posterior, Angioni et al⁴⁶ observaron que el 65% de los pacientes estaban libres de analgésicos después de la operación, el 38% experimentaron una remisión total del dolor crónico y el 22% se mejoraron, 38% experimentaron una remisión total de la dismenorrea y el 22% han mejorado, 45% experimentaron una remisión total de la dispareunia y el 25% fueron mejorados. La mejoría de los síntomas se mantuvo durante 5 años sin recurrencia de la enfermedad o cirugía repetida. Sin embargo, una gran proporción de las mujeres no mejoraron, o sólo ligeramente, mejoraron por la cirugía. De la misma manera, Darai et al⁹ demostraron que la resección colorectal para DIE con afectación del intestino mejoró los síntomas calidad de vida mediante una escala analógica visual. Sin embargo, todos estos autores no lograron identificar claramente buenos candidatos para la cirugía, para descartar pacientes ambulatorios a los que la cirugía no conlleva ningún beneficio o incluso cuya condición podría empeorar.

Redwine y Wright⁴⁵ sugirieron que la palpación de un nódulo causando suavidad de manera espontánea que siente el paciente era un factor predictivo positivo de

los resultados después de la cirugía. Sin embargo, este hallazgo parece variar en función de la ubicación de la endometriosis, la accesibilidad de la lesión a un examen clínico, el tamaño de la lesión así como la experiencia del cirujano. Por lo tanto, es evidente que se requieren criterios objetivos para seleccionar los pacientes con una alta probabilidad de ser mejorados por medio de cirugía lo cual expone a las mujeres a potenciales complicaciones postoperatorias importantes como la fístula recto vaginal o disuria *de novo*.⁹⁻⁴⁷ En las mujeres con endometriosis colorectal, Dubernard et al⁴⁷ usaba un particionamiento recursivo para determinar cortes SF-36 de resultados PCS y MCS que predicen una mejora en la calidad de vida. Las mujeres con un puntaje por debajo de PCS preoperatoria 37,5 tenían una probabilidad de 80,7% de tener una mejor puntuación de PCS después de la cirugía. Las mujeres con una puntuación de PCS preoperatoria entre 46,5 y 37,5 tenían una probabilidad del 33,3% de puntuación de una mejora después de la cirugía, mientras que ninguna mejoría postoperatoria en el PCS se podía esperar de las mujeres con una puntuación de 46,5 sobre preoperatorio. En las mujeres con un puntaje por debajo de MCS preoperatoria 44,5 había una probabilidad de un 84,2% de una mejora de resultados después de la cirugía. Las mujeres con una puntuación de MCS preoperatoria entre 44,5 y 47,5 tenían una probabilidad del 30% de la mejora de sus resultados después de la cirugía, mientras que las mujeres con una puntuación por encima de MCS preoperatoria 47,5 sólo tenía una probabilidad del 10,7%. Estos resultados subrayan que los cuestionarios de calidad de vida pueden servir no sólo para evaluar la eficacia del tratamiento, sino también para predecir el resultado de la cirugía que permite la selección de buenos candidatos. Se requieren estudios adicionales para validar el uso del cuestionario SF-36 como un predictor de resultados en las mujeres con diversos lugares de endometriosis. Por otra parte, un análisis de Markov es necesario para evaluar la progresión de calidad de vida a través del tiempo.

Conclusión

Todos los nuevos estudios sobre la endometriosis deben incluir una evaluación sistemática de calidad de vida. En este marco, el cuestionario SF-36 parece especialmente relevante y está disponible en muchos idiomas. Por otra parte, el SF-36 parece ser una herramienta útil para predecir el resultado después de la cirugía aunque se requieren estudios adicionales para validar definitivamente este punto. Aunque los cuestionarios específicos, tales como la EHP-30 existen, tendrían que ser validados en varios idiomas antes de convertirse en el patrón de oro.

References

- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759-65.
- Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women. *Clin J Pain* 2002; 18: 180-90.
- Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain* 2003; 4: 372-80.
- Berkley KJ, Cason A, Jacobs H et al. Vaginal hyperalgesia in a rat model of endometriosis. *Neurosci Lett* 2001; 306: 185-88.
- Giamberardino MA, Berkley KJ, Affaitati G et al. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. *Pain* 2002; 95: 247-57.
- Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54: 241-89.
- Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, et al. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005; 9: 267-75.
- Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-71.
- Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 394-400.
- Thomassin I, Bazot M, Detchev R, et al. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1264-71.
- Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-50.
- Schweppe KW. Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(Suppl 6): 22-28.
- Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 229-39.
- Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-88.
- Colwell HH, Mathias SD, Pasta DJ, et al. A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis: a validation study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 47-55.
- Low WY, Edelmann RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res* 1993; 37: 111-16.
- Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-89.
- Jones G, Jenkinson C, Taylor N, et al. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod* 2006; 21: 2686-93.
- Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 501-11.
- Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004; 49: 115-20.
- Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16: 1527-35.
- Ware JE, Jr. Using generic measures of functional health and well-being to increase understanding of disease burden. *Spine* 2000; 25: 1467.
- Beaton DE, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Evaluating changes in health status: reliability and responsiveness of five generic health status measures in workers with musculoskeletal disorders. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 79-93.
- Bodner CH, Garratt AM, Ratcliffe J et al. Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis—results of the Gynaecology Audit Project in Scotland. *Health Bull (Edinb)* 1997; 55: 109-117.
- Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33: AS264-79.
- Brooks R, Kerridge R, Hillman K et al. Quality of life outcomes after intensive care. Comparison with a community group. *Intensive Care Med* 1997; 23: 581-86.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-98.
- Derogatis LR, Melisaratos N. The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979; 5: 244-81.
- Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness J et al. Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 311-16.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res* 2004; 13: 705-13.
- Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1149-58.
- Bindman AB, Keane D, Lurie N. Measuring health changes among severely ill patients. The floor phenomenon. *Med Care* 1990; 28: 1142-52.
- Burry KA. Nafarelin in the management of endometriosis: quality of life assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 735-39.
- Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1483-88.
- Regidor PA, Regidor M, Kato K et al. Long-term follow-up on the treatment of endometriosis with the GnRH-agonist buserelin acetate. Long-term follow-up data (up to 98 months) of 42 patients with endometriosis who were treated with GnRH-agonist buserelin acetate (Suprecur), were evaluated in respect of recurrence of pain symptoms and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 153-60.
- Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med* 1999; 44: 1000-06.
- Zupi E, Marconi D, Sbracia M et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82: 1303-08.
- Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG* 2000; 107: 44-54.
- Abbott J, Hawe J, Hunter D et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878-84.
- Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
- Vercellini P, Aimi G, Busacca M et al. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003; 80: 310-19.
- Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007; 88: 1541-47.
- Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E et al. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 846-51.
- Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 358-65.
- Angioni S, Peiretti M, Zirone M et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629-34.
- Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E et al. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 235-40.

Epílogo

El Futuro: Nuestro campo pudiera ser de líderes mundiales- Aceptaremos el reto?

En el epílogo, “El futuro”, de su texto, abordajes modernos para endometriosis, Eric Thomas y John Rock establecen que el objetivo de su libro fue proveer el pensamiento actual en todas las áreas mayores de endometriosis. Además escribieron que era su mayor placer dejar la disciplina de escribir capítulos controlados por referencias y datos y dirigidos donde los avances de nuestro entendimiento nos lleven.

De la misma manera, los editores distinguidos de este libro, Botros Rizk y Juan García Velasco, han compilado un texto con raciocinio comprensivo. Es para mí un placer y un honor responder a su invitación y proveer este epílogo para un texto tan importante y enfocar lo que será el futuro en nuestro campo. En la tradición de nuestro campo, tomaré la oportunidad, basándome en 30 años de trabajo (habiendo fundado la primera organización únicamente dedicada a la endometriosis, una organización de familias afectadas, médicos y científicos, sólidamente basado en la ciencia) para proveer el panorama, la visión, para mirar en nuestro campo y sugerir direcciones para el futuro.

Naciones en desarrollo “perspectiva de la endometriosis ayudará a todo el mundo”

Estoy especialmente complacido por ser invitado a desarrollar esta tarea, ya que este texto es uno de los primeros en endometriosis dirigido a países de bajos recursos, así como países médicamente avanzados. Este reconocimiento de la importancia de endometriosis en países en desarrollo es bienvenido- el sufrimiento de familias afectadas por la endometriosis en el sur ha sido por muchos años no reconocida. Ayudar a las naciones en desarrollo con la epidemia moderna de la endometriosis y todos sus problemas relacionados (cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades atópicas) tendrá beneficios para todos. El hecho de que medicamentos caros y cirugías no sean accesibles en estos países abre las puertas a nuevas perspectivas a la enfermedad. Como muchos autores en el texto apuntan, actualmente estamos perplejos en el manejo de esta enigmática enfermedad, la forma de pensar de los países en desarrollo y de otras disciplinas que puedan aportar es muy necesario. Necesitamos de su ayuda. Como escribí en la frase a menudo citada en un texto en 1992, “la endometriosis puede ser, desde el punto de vista de la paciente, una pesadilla de desinformación, mitos, tabúes, falta de diagnóstico, y un problema de tratamientos de ensayo y error, sobre una enfermedad dolorosa, crónica y obstinada”.

Pruebas diagnósticas no invasivas abrirán nuevas puertas

Esta tendencia a nivel mundial de reconocimiento de la endometriosis es probable que escale con el desarrollo de pruebas diagnósticas no invasivas para endometriosis. Tales pruebas no solo ayudaran a muchos que actualmente no tienen un nombre a su dolor, sino que revolucionará la definición de endometriosis, siendo capaces de definir de la mejor manera a quien está afectado (imposible ahora por el sub-diagnóstico), donde la prevalencia es mayor, y por la primera vez, tendremos controles verdaderos en nuestros estudios clínicos y científicos, los cuales virtualmente sufren de la inclusión de casos, debido a dificultades diagnósticas. Debemos además descubrir que la endometriosis, tal como se indica en numerosos capítulos de este texto, es más que una enfermedad ginecológica, y no puede ser definida por lesiones, un concepto que nosotros anotamos en 1986. De hecho, estamos en la cúspide de toda una nueva era en endometriosis.

Esta tendencia a nivel mundial de reconocimiento de la endometriosis es probable que escale con el desarrollo de pruebas diagnósticas no invasivas para endometriosis. Tales pruebas no solo ayudaran a muchos que actualmente no tienen un nombre a su dolor, sino que revolucionará la definición de endometriosis, siendo capaces de definir de la mejor manera a quien está afectado (imposible ahora por el sub-diagnóstico), donde la prevalencia es mayor, y por la

primera vez, tendremos controles verdaderos en nuestros estudios clínicos y científicos, los cuales virtualmente sufren de la inclusión de casos, debido a dificultades diagnósticas. Debemos además descubrir que la endometriosis, tal como se indica en numerosos capítulos de este texto, es más que una enfermedad ginecológica, y no puede ser definida por lesiones, un concepto que nosotros anotamos en 1986. De hecho, estamos en la cúspide de toda una nueva era en endometriosis.

Así como Dmowski y Braun anotan en el capítulo 9, ciertos cambios inmunopatológicos documentados en endometriosis aparentemente no son afectados ya sea por el manejo médico o quirúrgico, de ahí, las observaciones replicadas no han llevado a nuestro campo a traer otros abordajes que aumenten nuestro éxito clínico. La mejor forma de resolver este problema, desde mi perspectiva, es a menudo la puerta a otros especialistas. Nuestro campo se beneficiaría, por ejemplo, equipándose con especialistas que trabajan en enfermedades inflamatorias para ayudarnos a entender vías que posiblemente reducen la inflamación crónica en endometriosis. Como anotan en el capítulo 4, endo ha sido asociada a “alguna clase de autoanticuerpos atípicos (anticoagulante lúpico, antinucleotido, antifosfolípidos, antihistonas, antitiroideos, etc.) en casi 85% de mujeres que sufren de endometriosis”. Que estamos esperando? A pesar de tanta evidencia que indica que la endometriosis es mucho más que una simple enfermedad pélvica, a pesar que nuestros líderes a menudo siendo las academias de entrenamiento para nuevos médicos en escuelas de medicina alrededor del mundo, aun insistimos en continuar el uso de las mismas herramientas que han sido por mucho poco efectivas!

Similarmente, traer toxicólogos a nuestro campo (ver capítulos 7 y 9) podría abrir nuevos abordajes para entender y tratar la endometriosis. Como una de las ciencias líderes en el área de toxinas, las personas en nuestro campo no entienden la toxicología y no piensan que necesitan entenderla. Cualquier lectura seria de la literatura que rápidamente aumenta en tóxicos que alteran la función endocrina claramente muestra que estos tóxicos profundamente afectan la salud en muchas formas, incluyendo endo, trastornos inmunes, y cáncer. Por qué no le estamos avisando a nuestros pacientes para evitarlo)? (Y empujar nuestros gobiernos que actúen para proteger la salud pública, como indica Dominique de Zeigler en el capítulo 7).

Diagnosticar más casos existentes de nos ayudará a establecer mejor la relación entre endometriosis y varios tipos de cáncer. Aun con el extremo sub-diagnóstico de la endometriosis, la evidencia en las relaciones entre endometriosis ovárica y tres tipos de cáncer ovárico mortal garantiza vigilancia en beneficio de nuestros pacientes. Saber que vidas están en juego, que estamos esperando para mejor manejo cuando los endometriomas están presentes? Y porque estamos esperando para adoptar guías que protejan la vida de mujeres con endometriosis, que están propensas a padecer este cáncer a edad más joven que en la población general? Siendo más probable de no ser diagnosticadas a tiempo? Una vez fui advertido por una sociedad médica de nuestro campo que no adoptaría guías en este asunto debido a preocupación por demandas legales. Acaso las vidas de las mujeres son secundarias a las preocupaciones financieras de la profesión (al menos en este país?).

Los tabúes nos mantienen alejados de la endometriosis seriamente?

Aún en nuestra profesión, especializados en endometriosis están reacios en aceptar la seriedad de la endometriosis? La asociación de endometriosis ha escrito extensamente sobre los últimos 30 años acerca de los tabúes involucrados en endometriosis. He llegado a creer que los tabúes acerca de la biología básica de mujeres radican en la discriminación contra las mujeres. De hecho, estudios históricos y psicológicos (ver *La Maldición: Una Historia Cultural de Menstruación y Sangre Mágica: La Antropología de la Menstruación*) muestran un temor primario relacionado a la menstruación y la sexualidad femenina. Como puede estar una maldición dotada con la capacidad de traer un nuevo ser humano a este mundo? Nuestra profesión está en la mejor posición para ayudar al mundo a realizar y respetar la normalidad y la belleza de las funciones fisiológicas femeninas, y por extensión lógica, su funcionamiento anormal. Si aún nosotros, en la salud femenina, no estuviéramos tocados por los mismos tabúes y estigmas de la sociedad, por muchas décadas atrás hubiéramos estudiado el dolor como el síntoma cardinal de endometriosis, y de hecho, no fue hasta el 2006 que nuestro campo auspicio conferencias enfocadas en la endometriosis y dolor!. Y el papel de la dismenorrea (importante en su propio derecho). Nuestro campo ha podido, como dirían algunos, liderar la lucha contra la extendida idea de que el dolor en las mujeres es normal, algo que 5% de las mujeres con endometriosis en Norte América se les ha dicho, como si hubieran sido diseñadas defectivamente!

La moderna epidemia de dolor en mujeres y niñas socava la lucha por alcanzar sus derechos alrededor del mundo. Si nuestra especialidad, que profesa que la salud de las mujeres es su primaria razón de ser, no toma una posición clara y actúa para crear el entendimiento y respeto para su biología femenina, cómo podemos sorprendernos por las horribles prácticas de infanticidio (11 niñas mueren diariamente en una sola ciudad de un país en desarrollo), mutilación de genitales femeninos (es esto muy diferente de la cirugía cosmética ginecológica en tejido sano?), violaciones y asalto sexual (una de 3 niñas antes de los 18 años en EUA), niñas y mujeres siendo esclavas sexuales, novias niñas con el daño obstétrico resultando y ostracización, asesinatos de honor, objectificación de imágenes donde mujeres de color son sometidas en posiciones de esclavitud? Nuestra sociedad no estaría con brazos arriba? Con la OMS se estima que arriba de 100 millones de mujeres se encuentran extraviadas en el mundo debido a tráfico de personas,; no es momento para que nuestra especialidad nos avive el llamado, su juramento sagrado en beneficio de las mujeres y niñas de este mundo?

Que estamos esperando? La endometriosis podría ser la ruta a través de la cual enfrentemos los temores y tabúes relacionados a la biología femenina y ayude a curar las violaciones de los derechos humanos de las mujeres. En el proceso, podríamos reclamar la dignidad para las mujeres y niñas y para nuestra profesión.

Mary Lou Ballweg

Presidente/Directora Ejecutiva
Asociación Internacional de Endometriosis

Indice

A

- Aborto 136
 - aborto clínico 136
 - aborto preclínico 136
 - aborto recurrente 136
- Aborto, genes aberrantes y productos genéticos en endometrio 140
- Adecuada selección de pacientes y tratamiento apropiado 144
- Administración vaginal de danazol 279
- Afimetría micro ensayo 98
- Agentes de estimulación ovárica 252
- Agonistas de dopamina en el tratamiento de endometriosis 270
- Agonistas y antagonistas de LHRH 204
 - antagonistas de LHRH en el tratamiento de endometriosis 209
 - GNRH en el tratamiento de endometriosis 209
 - LHRH agonistas en el tratamiento de endometriosis 205
 - dosis y sincronización de administración 205
 - efecto directo de tejido endometriótico 209
 - endometriomas 207
 - infertilidad 207
 - terapia add-back 206
 - terapia quirúrgica adyuvante 206
 - tratamiento de síntomas de endometriosis 205
- Aislamiento de folículos primordiales de tejido ovárico criopreservado 300
- Alteraciones en inmunidad celular 65
- Anormalidades del líquido peritoneal 88
- Artralgia 248
- Asociación entre endometriosis e infertilidad clínica 125
- Asociación entre endometriosis y abortorecurrente 136
- Asociación entre endometriosis y cáncer 302
 - evidencia epidemiológica 302
 - evidencia histológica 304
 - evidencia molecular / genética 304

- Autotransplante de tejido ovárico humano en pacientes con endometriosis 295

B

- Bases biológicas para el uso de OCP 170

C

- Cdb-4124 en el tratamiento de endometriosis 227
 - diseño de estudio 227
 - mujeres estudiadas 228
 - resultados 228
 - características demográficas 228
- Calidad de vida después de cirugía para endometriosis 321
- Calidad de vida después del tratamiento de endometriosis 320
- Cambios en proliferación de células endometriales / apoptosis 69
- Cambios endometriales en mujeres con endometriosis 84
 - anormalidades celulares cíclicas en endometrio endometriótico eutópico 85
 - histología endometrial, ultraestructura y glicosilación 84
- Cambios inmunológicos celulares en endometriosis 139
- Células ectópicas 64
- Células madre de sangre menstrual 314
- Células madre endometriales 308
 - células madre de epitelio endometrial 308
 - células de retención 310
 - clonalidad de endometrio humano 309
 - estudios de clonación celular 308
 - patrones de metilación endometrial glandular 310
 - células madre mesenquimales y estromales de endometrio 310
 - células de retención 311
 - diferenciación multilinaje 310

- estudios de clonación celular 310
- Células madre endometriales y endometriosis 312
- Células madre endometriales y metaplasia transdiferencial 315
- Células NK 28, 66
- Células T
- Cirugía de endometriosis afecta resultados de IVF 147
- Clonalidad de endometrio ectópico 313
- Comida y endometriosis 51
- Constituyentes celulares 26
- Crecimiento endometrial ectópico 71
- Criopreservación de oocitos 147
- Cuestionarios de calidad de vida 318
 - cuestionarios genéricos de calidad de vida 319
 - específicos para mujeres con endometriosis 320
 - evaluación de dimensiones específicas 319
- Cytokinas 28, 139

D

- Desarrollo de la teoría de Sampson 77
- Diagnóstico de endometriosis 93
 - estudios diagnósticos novedosos 97
 - hidrolaparoscopia transvaginal 96
 - imágenes en resonancia magnética 95
 - marcadores séricos 94
 - otras modalidades de imagen 95
 - síntomas 93
 - tomografía computarizada 96
 - ultrasonido 94
 - visualización laparoscópica de la pelvis 96
- Diagnóstico de endometriosis no sintomática 119
 - diagnóstico clínico 120
 - diagnóstico de ultrasonido 120
 - diagnóstico endoscópico 120
- Diagnósticos novedosos no invasivos 100
 - análisis de transcriptómicas y proteómicas en endometriosis 102

- marcadores séricos de endometriosis 102
 - técnicas de imagen 100
 - endometrioma ovárico 100
 - endometriosis retroperitoneal profunda 101
 - endometriosis superficial y adherencias
 - endometriósicas 100
 - endometriosis vesical 101
 - Die es una patología multifocal 153
 - opciones terapéuticas 155
 - contexto de dolor pélvico 155
 - contexto de infertilidad 157
 - Diferencias entre inhibidores de aromatasa 247
 - Dioxinas ambientales y endometriosis 51
 - Dispositivo intrauterino liberador de danazol 278
 - Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel 277
 - Dolicos biflorus aglutinina 85
 - Donación de óvulos 133
- E**
- Efectos adversos asociados con inhibidores de aromatasa de 3a. generación 247
 - Efectos del tratamiento médico de endometriosis en el endometrio 88
 - Efectos en el desarrollo embrionario temprano 140
 - Endometriosis 3
 - enfermedades 7
 - dolor 7
 - infertilidad 7
 - problemas 4
 - enfermedad de muchas patologías 4
 - retraso en el diagnóstico 4
 - tabúes 4
 - semi-soluciones
 - aceptar y vivir con una enfermedad crónica, y derribar sus tabúes 6
 - comunicar y establecer expectativas reales 6
 - cuidado especialista /centro de excelencia 6
 - tratamientos de ensayo y error 5
 - Endometriosis como un proceso inflamatorio 178
 - Endometriosis e inmunidad defectuosa 29
 - Endometriosis e inmunosupresión 68
 - Endometriosis en adolescentes 111
 - diagnóstico 112
 - evaluación de dolor pélvico 112
 - evaluación de laboratorio 114
 - examen pélvico 114
 - examen radiológico 114
 - historia 112
 - normalización de síntomas y retraso en diagnóstico 112
 - patogénesis 111
 - tratamiento 114
 - danazol 116
 - inicio de tratamiento empírico 114
 - laparoscopia 114
 - Endometriosis en alteraciones genómicas 88
 - Endometriosis en modelos animales 10
 - Endometriosis: fisiopatología relevante 236
 - endometriosis y angiogénesis 236
 - invasión y crecimiento de estroma endometrial 236
 - Endometriosis infiltrante profunda 153
 - diagnóstico correcto DIE 154
 - estudios radiológicos 154
 - examen clínico 154
 - interrogante 154
 - Endometriosis y aborto 136
 - Endometriosis y factores angiogénicos 267
 - Endometriosis y falla de implantación luego de tratamiento 137
 - Enfermedad peritoneal 81
 - Estatinas 237
 - actividades pleiotrópicas 237
 - efectos de angiogénesis 238
 - efectos en crecimiento de tejido mesenquimales 237
 - efectos en inflamación y estrés oxidativo 239
 - efectos en MMPs 238
 - efectos *in vivo* 239
 - Estatinas como tratamiento médico novedoso 235
 - alcance del problema 235
 - hipótesis 235
 - Estrés oxidativo 31
 - papel de investigación 32
 - papel del hierro 34
 - ROS y antioxidantes 33
 - teorías de etiología 31
 - Estrógenos ambientales 50
 - Estroma Mulleriano 81
 - Estudios animales 21
 - Estudios de asociación 23
 - Estudios de distribución anatómica 22
 - Evidencia de éxito de inhibidores de caromatosa 249
 - mujeres postmenopáusicas 249
 - mujeres premenopáusicas 250
- F**
- Evolución de endometriosis en pacientes asintomáticas 119
 - Fertilización *in vitro* 146
 - Fibronectina 28
 - Fisiopatología de infertilidad en pacientes con endometriosis 128
 - aborto espontaneo 130
 - anormalidades del líquido peritoneal 128
 - aumento en volumen de fluidos 129
 - componente celular del líquido peritoneal 128
 - crecimiento embrionario 128
 - interleukinas y factor de crecimiento endotelial vascular 128
 - niveles de prostaglandinas 129
 - unión y motilidad espermática 128
 - anormalidades en arquitectura y peristalsis miometrial 129
 - anormalidades en endometrio eutópico 129
 - anormalidades inmunológicas 130
 - factores inmunológicos mediados por células 130
 - factores inmunológicos humorales 130
 - calidad embrionaria y ambiente folicular 129
 - dolor pélvico 130
 - implantación 130
 - trastornos de ovulación 129
 - anovulación 129
 - defecto de fase lutea 130
 - dinámica folicular anormal 129
 - hiperprolactinemia 129
 - síndrome de foliculo luteinizado no roto 130
 - Frecuencia de endometriosis en aumento 15
 - Fuente de células madre endometriales 312
- G**
- Glicosilación alterada en endometrio eutópico endometriósico 87
- H**
- Hiperestimulación ovárica controlada 214
 - gonadotropinas 215

inhibidores de aromatasa y clomifeno 214
 tecnologías de reproducción asistida 216
 terapia adyuvante 217
 Hipótesis científica detrás del uso de inhibidores de aromatasa para endometriosis 244
 inhibidores de aromatasa desarrollo 245
 tercera generación 246
 producción y síntesis de estrógenos 244

I

Implantación de adenomas 78
 Implicaciones para resistencia inmunológica 69
 Infertilidad asociada a endometriosis 251
 Inflamación crónica como modulador y mediador 68
 Inflamación y estrés oxidativo 236
 Inhibidores de aromatasa en mujeres pre-menopáusicas 249
 Inhibidores de aromatasa para adenomiosis 253
 Inhibidores de aromatasa para inhibir el flare up asociado a GnRH agonistas 252
 Inmunidad celular y humoral 63
 Inmunidad humoral 72
 Inseminación intrauterina e hiperestimulación ovárica controlada 144
 Investigación básica 23

L

Linfocitos T 28

M

Macrófagos 67
 Manejo de endometriosis clínica con danazol 201
 indicación 201
 inicio y monitorización con danazol 202
 Manejo laparoscópico de endometriomas usando técnica combinada 293
 Marcadores de células madre endometriales 311
 Mecanismos de disrupción de inmunidad celular 65
 Mecanismos de metilación de DNA 53
 Mecanismos de reducción de tasas de

implantación luego de TRA en mujeres con endometriosis 137
 autoanticuerpos antiendometriales 138
 autoanticuerpos antilaminina-1 138
 otros autoanticuerpos 138
 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos 181
 inhibidores COX-2 de primera generación 183
 inhibidores COX-2 de segunda generación 183
 Metabolismo de estradiol y progesterona 53
 Metaplasia fibromuscular 77
 Modulación inmune genética/epigenética 71
 Muestras de biopsia ovárica 298

N

NSAIDs y endometriosis 184
 inhibición de endometriosis con NSAIDs 185
 manejo de dolor relacionado a endometriosis 184
 NSAIDs y lesiones recurrentes de endometriosis 187
 Nuevas rutas de administración de hormonas 277

O

OCP en el tratamiento empírico de dolor pélvico crónico y endometriosis 174
 OCP para tratamiento de dolor asociado con endometriosis 173
 OCP para tratamiento de endometriosis 171
 OCP para tratamiento de infertilidad asociada a endometriosis 172
 Organización Mundial de la Salud 327

P

Papel de hormonas endógenas 56
 Patogénesis de endometriosis 35
 interleukina 36
 papel de leptina 36
 papel del TNF- α 35
 Patrones de metilación DNA 53
 Población de células endometriales humanas 311
 Prevalencia de endometriosis 10
 factores ambientales 15
 factores de riesgo 14

poblaciones no seleccionadas 12
 poblaciones seleccionadas 11
 endometriosis después de la menopausia 12
 endometriosis y enfermedades autoinmunes 12
 esterilización tubárica 11
 infertilidad 11
 prevalencia basada en datos de población 10
 Prevalencia de endometriosis asintomática 119
 Prevención de aborto recurrente en mujeres con endometriosis 141
 intervenciones específicas 141
 intervenciones no específicas 141
 Procedimientos de congelamiento y descongelamiento 298
 Promoción de endometriosis 69
 Proteína de quimotaxis de monocitos 29

Q

Quiste chocolate ovárico 77

R

RANTES 29
 Razones para el uso de moduladores de los receptores de progesterona 225
 angiogénesis 227
 apoptosis 226
 dependencia de estrógenos y progesterona 226
 inhibidores de matriz de metaloproteinasas 226
 receptores PR 226
 Reconocimiento del auto, no auto y auto alterado 64
 Reconstrucción de genealogía celular en células endometriales 314
 Reflujo de sangre menstrual 79
 Reflujo menstrual 79
 Relevancia de la genética 40
 agregación familiar 41
 diagnóstico 45
 enfermedad epigenética final 44
 enfermedades complejas:
 propiedades emergentes de redes moleculares 43
 heredabilidad 41
 lesiones históricas 46
 relación causal entre genes y endometriosis 42
 susceptibilidad genética 40
 tratamiento 45
 Respuesta inmune alterada 65

Riesgo de recurrencia después de
 cirugía 160
 lugar de cirugía 162
 endometriosis infiltrante
 profunda 163
 endometrioma ovárico 162
 lugar de la terapia médica 161
 terapia médica
 postoperatoria 162
 terapia médica
 preoperatoria 161
 tasa de recurrencia y factores
 de riesgo 160

S

Sistema inmune y su función 62
 Supresión de lesiones
 endometrióticas 251
 Sustancias ambientales tóxicas 53

T

Tasa de implantación por embrión 136
 Técnicas de trasplante ortotópico 299
 Tecnología de reproducción asistida y
 endometriosis 143
 Tecnología reproductiva asistida en
 pacientes con
 endometriosis 130
 Tejidos endometriósicos en enzima
 aromatas 248
 Teoría de implantación 19
 Teoría de metaplasia 19
 Teoría de Sampson 76
 Terapia actual 286
 desarrollo de drogas 286
 análogos de GnRH 286
 objetivos proteasa 290
 ciclooxigenasa-2 289
 factor de crecimiento
 de hepatocitos 289
 matriz de metalopro
 teinasas 290
 moduladores seroton
 inérgicos 289
 receptores de peroxisoma
 activados 289
 relaxina 289
 sobrevida y factor de crecimiento
 de objetivos 287
 telomerasas 288

enzimas convertidoras de
 factor de necrosis tumoral
 alfa 288
 Terapia antiangiogénica en
 endometriosis 269
 Terapias botánicas 257
 aplicación clínica de fármacos
 derivados de plantas 261
 angélica china
 (ácido ferúlico) 262
 angélica dahuriana
 (coumarines) 262
 canela (cinamonaldehído) 263
 Curcuma (curcumin) 262
 frankincense
 (ácidos boswelicos) 263
 raíz de sávila
 (transhinone) 263
 estrategias de tratamiento 258
 sustentos y debilidades de
 terapias herbales 263
 terapias herbales 259
 estudios clínicos 259
 estudios *in vitro* e *in vivo* 260
 vías del factor nuclear
 kappa-b 257
 Trasplante ortotópico de corteza
 ovárica fresca en
 pacientes
 endometriósicas 295
 Trasplante ortotópico de tejido
 ovárico
 criopreservado 297
 Tratamiento con progestinas en
 endometriosis 190
 ruta intrauterina 193
 endometriosis
 rectovaginal 194
 endometriosis recurrente 194
 lesiones ováricas sintomáticas
 peritoneales y
 superficiales 193
 ventajas y desventajas de el
 Lng-IUD para
 endometriosis 195
 ruta oral 190
 acetato de ciproterona 190
 acetato de noretisterona 190
 dienogest 191
 progestinas orales y
 endometriosis
 rectovaginal 191

ruta intramuscular y
 subcutánea 192
 Tratamiento de endometriosis: planta
 medicinales 53
 Tratamiento médico en danazol 197
 actividad y estructura
 química 197
 efecto de aumentar la frecuencia
 de administración de
 danazol 200
 efecto de dexametasona o
 spironolactona
 adyuvante para disminuir
 efectos androgénicos 200
 importancia de medir niveles de
 estradiol durante el
 tratamiento con
 danazol 198
 relación de niveles de estradiol y
 efectos secundarios 200
 relación de niveles de estradiol y
 tratamiento con danazol,
 estadio inicial y extensión de
 mejoría 199
 relación de supresión de
 estradiol y peso 199
 Trompas de Falopio 79

U

Uso de cuestionarios de calidad de
 vida como predictor
 del resultado de
 cirugía 321

V

Vías de señal de prostanoides
 biosintéticos y
 ciclooxigenasa 179
 enzimas ciclooxigenasa 180
 prostaglandinas 179
 receptores de
 prostaglandinas 180