

Tratamiento de la endometriosis

B. Olartecochea, M. García Manero, P. Royo, M. Aubà

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universidad de Navarra

Correspondencia:

Manuel García Manero
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Clínica Universidad de Navarra
31008 Navarra
(mgmanero@unav.es)

Resumen

La endometriosis es una enfermedad común, benigna y crónica, estrógeno-dependiente. El tratamiento médico más empleado se basa en AINES, anticonceptivos orales y agonistas de la GnRH. El mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a nivel celular y molecular puede aportarnos nuevas armas terapéuticas como inhibidores de la aromataasa, antagonistas de la progesterona, moduladores selectivos de receptores de progesterona, antagonistas de la GnRH, DIU con progestinas, así como nuevos agentes enfocados en la modulación de la inflamación, la angiogénesis, y la actividad de la metaloproteasa de la matriz.

Palabras clave: endometriosis, nuevos tratamientos.

La endometriosis es una enfermedad común, benigna y crónica, que afecta al 6-10% de las mujeres en edad reproductiva, y tiene un efecto considerable sobre su calidad de vida. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Este endometrio ectópico se comporta funcionalmente como el endometrio originario, respondiendo a las hormonas, y descamándose con las menstruaciones. Clínicamente puede ser asintomática, o producir diversos síntomas: el más frecuente es el dolor pélvico; otros son dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico no asociado al ciclo menstrual, disuria, disquecia y esterilidad. El tratamiento puede hacerse con cirugía y fármacos, pero las recidivas son frecuentes en ambos casos. Es conocido que la sintomatología mejora durante la gestación y tras la menopausia; por eso muchos de los tratamientos van enfocados a crear artificialmente un estado hormonal de "pseudogestación" o "pseudomenopausia", pero los efectos secundarios impiden poder mantenerlos a largo plazo, y en la mayoría de los casos, los síntomas reaparecen al suspender el tratamiento. A medida que se van descubriendo más datos acerca de la fisiopatología de la enfermedad, se plantean nuevos tratamientos.

La endometriosis es una patología de la época fértil de la vida de la mujer. Es necesario por lo tanto un ambiente hormonal maduro para que pueda desarrollarse, pero no es suficiente. La teoría de la menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio (la teoría más ampliamente aceptada acerca de la etiopatogenia de la endometriosis), ocurre en casi todas las

Summary

Endometriosis is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, which induced a chronic inflammatory reaction. Endometriosis is associated with severe dysmenorrhea, deep dyspareunia, chronic pelvic pain, ovulation pain, cyclical, or perimenstrual symptoms, with or without abnormal bleeding, infertility, and chronic fatigue. Therapies can be useful to relieve and sometimes solve the symptoms, encourage fertility, eliminate endometrial lesions, and restore the anatomy of the pelvis. For medical therapy, several different preparations (oral contraceptives, progestogenics, gestrinone, danazol, and GnRH_a) and new options (GnRH antagonists, aromatase inhibitors, estrogen receptor beta agonist, progesterone receptor modulators, angiogenesis inhibitors, and COX-2 selective inhibitors) are available

Key words: endometriosis, new therapies.

mujeres durante la menstruación, y la endometriosis no. Por lo tanto, deben ser necesarios otros factores.

Se ha evidenciado que en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis, se hallan mayores concentraciones de citocinas. Las citocinas provocan alteraciones del sistema inmunológico: aumentan el número y el nivel de activación de los macrófagos peritoneales, aumentan la actividad de las células B, disminuyen la respuesta de las células T y de las células natural killer (NK). Estas alteraciones inmunológicas causan mayor producción de factores angiogénicos peritoneales, factores quimiotácticos y de crecimiento, y un medio inflamatorio generalizado dentro del peritoneo pélvico. Este ambiente incrementa la angiogénesis, la proliferación nerviosa, y la adherencia de tejidos, lo que origina distorsión de la anatomía y dolor².

A continuación vamos a citar los tratamientos más comúnmente empleados, y las nuevas alternativas de tratamiento médico.

Tratamientos habituales

Antiinflamatorios no esteroideos

El dolor pélvico derivado de la endometriosis suele ser tratado inicialmente con AINES debido a que provocan pocos efectos secundarios y son menos costosos que otras opciones terapéuticas².

Anticonceptivos orales

El efecto beneficioso de los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC) se debe al adelgazamiento del grosor endometrial que hace que el sangrado menstrual disminuya, así como la posibilidad de menstruación retrógrada. Además se reduce la producción de prostaglandinas disminuyéndose las contracciones uterinas. Ambos mecanismos los hacen eficaces para tratar la dismenorrea.

Permiten también crear un estado de amenorrea administrándolos de manera continuada durante 6 meses; comenzando con un comprimido al día, subiendo semanalmente a dos, tres, etc. Las altas dosis de estro-progestágenos producen una transformación decidual del endometrio, terminando en necrosis e involución.

Los AHC permiten tratamientos prolongados, e incluso indefinidos, y son además económicos.

Andrógenos

Danazol, introducido en 1971, es un isoxazol sintético que produce un estado hiperandrogénico e induce atrofia endometrial. Se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales, haciendo que aumente la testosterona libre e inhibe la producción ovárica de LH y estrógenos. Tiene por tanto acción antiestrogénica y androgénica: inhibe el crecimiento del endometrio eutópico y ectópico. Su utilización a dosis de 400-600 mg/día, durante 6 meses, se muestra efectiva y con escasos efectos secundarios androgénicos (hirsutismo, acné, modulación de la voz hacia mayor gravedad)

La **gestrinona** bloquea el desarrollo folicular y la producción estrogénica, se une al receptor de andrógenos como un análogo, y produce efectos agonistas y antagonistas tras unirse a receptores de progesterona. Es una opción eficaz para tratar el dolor pélvico en la endometriosis, pero limita su baja tolerabilidad. Sus efectos secundarios principales son el descenso de lipoproteínas de alta densidad, e incremento de las de baja densidad, ganancia ponderal, hirsutismo, seborrea y acné.

Agonistas de la GnRH

Esquemáticamente, el hipotálamo segrega en pulsos GnRH (hormona liberadora de gonadotropina). Según los pulsos sean lentos o rápidos, la hipófisis responde liberando FSH (hormona estimulante de los folículos) o LH (hormona luteinizante) respectivamente. Y éstas producen a su vez, liberación de estrógenos y progesterona respectivamente por los ovarios. Es importante que la liberación de GnRH se produzca en pulsos; una liberación continua produciría un efecto paradójico inhibiendo la cascada antes descrita. Así, los agonistas de la GnRH son agentes que provocan la activación permanente de los receptores de GnRH y, si bien en un primer momento provocan una liberación importante de FSH y LH, enseguida se produce una supresión de liberación de dichas hormonas, y en consecuencia un estado hipoestrogénico, adverso para la génesis, mantenimiento y crecimiento de la endometriosis.

Se pueden administrar por vía intramuscular –**leuprolida**–, como implante subcutáneo –**goserelina**–, o como spray intranasal –**nafarelina**–. Los síntomas pueden empeorar el primer mes debido al aumento transitorio de estrógenos². Los efectos secundarios esperables son los derivados del hipoestrogenismo

(síntomas de pseudo-menopausia): sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido, cambios de humor, cefalea, y deplección mineral ósea. Se pueden contrarrestar estos efectos administrando dosis bajas progestinas, o de estrógenos y progestina. Para tratamientos prolongados, se recomienda suplementar la dieta con 1000 mg de calcio.

Nuevos tratamientos

Inhibidores de la aromataasa

Sabemos que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente. Por otra parte, sabemos que para la síntesis de estrógenos es necesario el correcto funcionamiento de la aromataasa (enzima responsable de la conversión de los esteroides en estrógenos –estrona y estradiol–). Los inhibidores de la aromataasa inactivan permanentemente la enzima. Anastrozol y Letrozol se usan en pacientes menopáusicas o sin ovarios con antecedente de cáncer de mama estrógeno-dependiente, pero aún es poca la experiencia que se tiene en el tratamiento de endometriosis. Se asocia el inhibidor de la aromataasa con una progestina. Se han publicado al menos 3 estudios donde se relata una mejoría del dolor pélvico con esta pauta, en pacientes que no respondieron a anticonceptivos orales ni a análogos de GnRH.

Antagonistas de la GnRH

Veíamos previamente que los agonistas de la GnRH producen el efecto paradójico de bloquear la liberación de FSH y de LH, si bien es cierto que en un primer momento, pueden producir una liberación brusca de dichas hormonas. En el caso de los antagonistas de la GnRH, compiten con la GnRH endógena por los receptores, y tienen un efecto inmediato. Por lo tanto, el efecto de inhibición de liberación de gonadotropinas, es más rápido con los antagonistas de la GnRH. Un estudio demostró la disminución dosis-dependiente de las lesiones endometriósicas en ratas tratadas con inyecciones subcutáneas de antagonistas de GnRH. También un estudio piloto con 15 mujeres diagnosticadas de endometriosis por laparoscopia, que recibieron 3mg de cetorelix semanales durante 8 semanas, mostró mejoría en los síntomas y en las lesiones (mediante una segunda laparoscopia). Se está trabajando en la vía de administración oral.

Mifepristona (antagonista de la progesterona)

La **mifepristona** es un potente antagonista de la progesterona por vía oral, que actúa sobre su receptor. También tiene una alta afinidad por los receptores de glucocorticoides tipo II. Por su acción antiprogesterona, evita que esta hormona realice su papel, y también tiene un importante papel inhibidor sobre las células endometriales humanas. Se ha mostrado efectivo en la disminución de los implantes endometriósicos en primates. En mujeres, se ha visto la disminución de los implantes con dosis de 50mg/día, y con 5 mg mejoran los síntomas sin cambiar el tamaño de las lesiones. Como efecto secundario, debemos tener en mente un posible hipoadrenalismo.

Moduladores selectivos de receptores de progesterona

Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona tienen una alta selectividad por el endometrio. Actúan

inhibiendo su proliferación, tienen un efecto directo sobre los vasos endometriales y suprimen la producción endometrial de prostaglandinas de manera específica, por lo que producen amenorrea reversible, sin conllevar efectos secundarios sistémicos. Se ha probado **Asoprisnil** en ensayo clínico, y ha mostrado ser seguro, tolerable, y efectivo en la mejoría de la dismenorrea (a partir de 5 mg/día durante 12 semanas).

DIU de levonorgestrel

Es eficaz en otros cuadros como menorragias e inhibición de la proliferación endometrial en mujeres postmenopáusicas con terapia estrogénica. La liberación diaria de 20 µg de levonorgestrel durante 5 años (va disminuyendo con el tiempo), lleva al endometrio a volverse atrófico e inactivo. Puede ser el tratamiento de elección en mujeres que precisen tratamiento a largo plazo.

Futuro desarrollo de nuevos agentes

Según comentábamos anteriormente, la endometriosis puede considerarse una patología inflamatoria, ya que en el líquido peritoneal encontramos citoquinas y factores de crecimiento, alteración en la actividad de las células B, alta concentración de auto-anticuerpos, y macrófagos peritoneales incrementados en número, concentración y actividad. No sabemos si esto es la causa o la consecuencia de la enfermedad, pero parece lógico pensar que modulando esta respuesta inflamatoria, podamos modificar el curso de la enfermedad.

Fármacos inmunomoduladores

Diversos agentes se han mostrado eficaces como moduladores de la inmunidad celular en modelos animales.

El interferón (IFN)- γ -2 activa la lisis mediada por células natural killer (NK) y estimula las células T CD-8. El análogo de guanosina **loxoribina** mejora la actividad NK, estimula la proliferación de células B, y la citotoxicidad mediada por macrófagos, y aumenta la respuesta de anticuerpos. El análogo del receptor nicotínico de acetilcolina **levamisol** mejora discretamente la función inmune celular Th-1. Aunque estos agentes se han mostrado eficaces en animales, no lo han sido en humanos, y producen efectos secundarios que limitan su uso.

Fármacos que reducen los componentes de la inflamación

Dado que el perfil de la endometriosis encaja en el de una enfermedad inflamatoria, se planteó que los fármacos anti-inflamatorios o anti-citoquinas debían ser útiles en el tratamiento. La expresión de ciclo-oxigenasa (Cox), está incrementada en las lesiones endometrióticas, y los inhibidores de la Cox han mostrado clínicamente su eficacia. Por ello se están probando diversos agentes como **celecoxib**, **indometacina**, **rofecoxib**,

ibuprofeno y **nimesulide**, con efectos controvertidos. Hay tan sólo un ensayo clínico con Rofecoxib, que muestra la eficacia del fármaco respecto al dolor pélvico y la dispareunia. No se recogieron efectos secundarios relevantes.

También se sabe que en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis, está incrementada la cantidad de factor de necrosis tumoral (TNF)- α , secretado por los macrófagos, y se cree que limitar su cantidad sería beneficioso para las pacientes. Por eso se ha propuesto emplear **anticuerpos monoclonales anti-TNF- α** , **infiximab**, o la inmunoglobulina receptora de TNF- α **etanercept**. De hecho, se ha visto que etanercept reduce la cantidad de endometriosis espontánea en babuinos. No tenemos datos en humanos.

Terapias antiangiogénicas

Parece que la vascularización de los implantes endometrióticos sea uno de los factores más importantes para determinar la invasión de los tejidos por las células endometriales. La angiogénesis depende de muchos factores, pero parece que es de especial relevancia una familia de proteínas, el factor de crecimiento de endotelio vascular (vascular endothelial growth factor -VEGF-), que está incrementado en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis. Por ello, otra de las líneas de trabajo está enfocada hacia los **inhibidores de VEGF** y los agentes angiostéticos (**TNP470**, **endostatina**, **rapamicina**, **tamidolida**). La tamidolida es el único agente que se ha probado en ensayo clínico, y que parece ser eficaz en mujeres con recidiva de endometriosis.

Conclusiones

“Cuando una enfermedad tiene muchos tratamientos es porque ninguno de ellos es lo suficientemente bueno” dice la tradición médica. Éste parece ser el caso de la endometriosis. Sin embargo, con los recientes descubrimientos en biología molecular, se están desarrollando multitud de nuevos agentes que pretenden encontrar la solución a esta enfermedad que afecta al 10% de las mujeres.

Bibliografía

1. Medical treatment of endometriosis. Hong-Yuan Huang, Chang Gung Med J Vol.31 N°5
2. Tratamiento de la endometriosis. Terapéutica clínica para el tratamiento de la endometriosis. Una investigación sobre la acción de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Dr. David L. Olive. N Enl J Med 2008; 359:1136-42.
3. Endometriosis: current and future medical therapies. P.Vercellini, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, Vol.22, N° 2, pp. 275-306, 2008.
4. Protocolos de la S.E.G.O.