

El enigma de la endometriosis

Arturo Zárate, Manuel Villalobos, Marcelino Hernández¹

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Instituto Mexicano del Seguro Social, ¹alumno de la Maestría en Ciencias Médicas IMSS-UNAM

(Recibido, enero 16, 1995; aceptado, marzo 15, 1995)

La endometriosis es un padecimiento que se conoce desde hace mucho tiempo; sin embargo, su fisiopatogenia sigue siendo un misterio a pesar de que en la actualidad se le diagnostica con mayor frecuencia debido al uso más generalizado de la laparoscopia. El interés permanente que existe por la endometriosis es el resultado de tratar de resolver los dos acompañantes característicos que son el dolor menstrual y la esterilidad.

La definición de endometriosis sigue siendo la misma: es la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad y el músculo uterino, sin que se especifique si es necesario demostrar actividad metabólica del tejido ectópico¹. La presencia de tejido endometrial en el seno de la musculatura del útero se conoce como adenomiosis y se considera una entidad diferente.

Fisiopatogenia. La teoría original era que la endometriosis se desarrollaba por una metaplasia de las células que recubren el peritoneo pélvico y se le llamaba metaplasia celómica. Esta teoría tiene varias incongruencias ya que también debería presentarse en el hombre; otra falla es que existiendo epitelio celómico en otras partes del organismo (como es la cavidad torácica) tiene un predominio en la pelvis. Además los procesos metaplásicos son más frecuentes según avanza la edad y, en cambio, la endometriosis es típicamente una enfermedad de la edad reproductiva. Otra teoría que tuvo cierta popularidad señalaba que las células endometriales se trasplantaban por una vía linfática o circulatorias y/o mediante una menstruación retrograda. Esta teoría aun es discutible ya que no se ha logrado demostrar de manera convincente que estas células sean viables en la cavidad abdominal²⁻⁴. Actualmente se piensa que la histogénesis de la endometriosis puede resultar de la acción de varios factores concurrentes como son la menstruación retrograda, la presencia de ciertas reacciones

inmunológicas y el efecto de varios factores de crecimiento que condicionan el desarrollo y mantenimiento de las células endometriales fuera de la cavidad uterina^{5,6}.

Epidemiología. La prevalencia de endometriosis en la población en general es difícil de establecer ya que el diagnóstico definitivo se hace mediante una laparotomía o laparoscopia y se requiere una gran habilidad y experiencia por parte del cirujano. Es rara antes de la menarquía y puede presentarse en las adolescentes, sobre todo cuando se asocian anomalías de los conductos müllerianos y cuando existe algún tipo de obstrucción cervical o vaginal. En las adolescentes el síntoma predominante es el dolor pélvico asociado o no con la menstruación. La realidad es que la endometriosis es una enfermedad de la mujer en edad reproductiva con la mayor ocurrencia de diagnóstico entre los 24 y 29 años. También se ha mencionado una tendencia familiar y los estudios genéticos de algunas familias estudiadas señalan que el modo de transmisión es poligénico y multifactorial⁷.

La endometriosis se está diagnosticando cada vez con mayor frecuencia y esto pudiera ser el resultado de dos condiciones, por un lado ha aumentado la prevalencia de la esterilidad y por otra parte la práctica de la laparoscopia está en auge; el gran desarrollo de la tecnología quirúrgica y electrónica condicionan la popularidad de la laparoscopia. A este respecto cabe mencionar que el diagnóstico se debe confirmar con el video quirúrgico, lo que de manera colateral constata la habilidad y experiencia del cirujano.

Cuadro clínico. No existe ningún síntoma patognomónico de endometriosis, pero si existen datos que la hacen sugestiva. Dolor pélvico es lo más frecuente y, en particular, en la forma de dismenorrea secundaria o agravamiento de una dismenorrea

primaria. También se puede presentar dolor no cíclico tanto en la pelvis como en el abdomen o en la región lumbar. Otro síntoma es dispareunia y en ocasiones dolor a la exploración manual del útero y fondo de saco. Se pueden palpar engrosamiento de los ligamentos uterosacros y masas rectovaginales. Los anexos son dolorosos e inflamados revelando invasión ovárica. Asimismo, existen informes de lesiones cutáneas y en mucosa vaginal que acompañan a la endometriosis; también se ha dicho que cicatrices quirúrgicas previas pueden presentar una inflamación cíclica⁸. Si la endometriosis tiene una localización atípica se puede presentar dolor pleural, cefalea, convulsiones y ciática.

La esterilidad es un componente clave de la endometriosis y existen publicaciones que mencionan que parejas con esterilidad en la que se hace una laparoscopia la incidencia de endometriosis casi llega al 15%; sin embargo, no se conoce la incidencia de esterilidad en mujeres con el diagnóstico de endometriosis^{9,10}. Por ello, aún se discute si en realidad endometriosis mínima puede ocasionar esterilidad y ésta sólo se presenta cuando existe una distorsión anatómica de los genitales internos. Hasta ahora no se ha podido establecer de manera definitiva si pequeñas lesiones endometriósicas, sin trastornar la topografía pélvica ni producir obstrucción tubaria o adherencias, sean realmente la causa de la esterilidad¹¹.

En experimentos con animales a los que se les trasplanta endometrio indican que sólo se presenta esterilidad cuando se distorsiona la anatomía pélvica; asimismo, los estudios de cohortes de pacientes confirman que en ausencia de procesos obstructivos, el índice acumulativo de fertilidad es el mismo en mujeres con y sin endometriosis mínima¹². Esta situación también contribuye a mantener el enigma de la endometriosis.

Lesiones anatómicas. Los implantes pueden ser no pigmentados, y se pueden presentar vesículas claras, placas blancas, Petequias y, la forma clásica, como manchas de color azul-grisáceo. El tamaño de las lesiones puede ser de unos cuantos milímetros hasta 2-3 cm y, cuando las lesiones son microscópicas, pueden pasar inadvertidas para el cirujano. Los endometriomas se localizan en los ovarios y son quistes de un contenido café espeso resultado de las hemorragias repetidas. La inflamación crónica produce adherencias y cicatrices fibrosas. El examen microscópico de las lesiones muestra la presencia de glándulas endometriales y estroma rodeados de fibrosis y hemorragia. La extensión y la localización de

las lesiones así como los síntomas acompañantes han servido como base de varias clasificaciones clínicas que tienen como un objetivo fundamental el proporcionar índices de valoración de los diferentes esquemas terapéuticos; sin embargo, hasta ahora ninguna clasificación ha cumplido cabalmente con su objetivo.

Métodos diagnósticos. Ya que el cuadro clínico no es patognomónico, es imperativo utilizar métodos que confirmen el diagnóstico. En la actualidad los métodos más usados son la laparoscopia, el ultrasonido, la resonancia magnética y la determinación de algunas proteínas circulantes. El método básico es la laparoscopia, siempre y cuando sea realizada por un cirujano hábil y experimentado en reconocer las lesiones endometriósicas. La utilidad del ultrasonido se limita a identificar los endometriomas ováricos y no tiene valor en el caso de lesiones diseminadas pequeñas. Las primeras experiencias con la resonancia magnética parecen mostrar que puede ser más útil para identificar endometriomas y menos para las lesiones difusas¹³. Los análisis bioquímicos se basan en la determinación del antígeno CA-125, usando anticuerpos monoclonales OC-125, que se utiliza para el diagnóstico de tumores epiteliales del ovario; sin embargo la sensibilidad y especificidad aún no son satisfactorias¹⁴. De manera aún experimental se están estudiando otras pruebas con la proteína placentaria 14 y otros antígenos endometriales¹⁵.

Tratamiento. La base del tratamiento médico es producir un estado de "pseudoembarazo" para lo cual se han utilizado diversos agentes farmacológicos como son los progestágenos, el danazol y la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH). Los progestágenos causan decidualización y subsecuente atrofia del tejido endometrial normal y ectópico. La medroxiprogesterona es el agente progestacional más utilizado y un tratamiento de alrededor de seis meses consigue eliminar el dolor y la reducción de las lesiones anatómicas; sin embargo, no es tan efectiva en cuanto a la cura de la esterilidad, ya que en estudios no aleatorios se obtienen los mismos resultados entre el tratamiento hormonal y la simple conducta expectante. Los progestágenos tienen efectos indeseables como náusea, congestión mamaria, retención de agua, sangrados irregulares, cambios emocionales y aumento de peso. Todos los efectos indeseables desaparecen cuando se suspende el tratamiento médico. El danazol es un derivado isoxazol de la 17-alfa-etinilttestosterona y su efecto consiste en inhibir la secreción de LH y así se suspende la ovulación. También posee un efecto

androgénico al modificar la esteroidogénesis ovárica y como resultado se produce un aumento de la testosterona libre circulante. El danazol es igualmente efectivo para suprimir el dolor; pero en cuanto a la esterilidad en casos de endometriosis mínima los resultados son contradictorios y muy variables¹⁶. Este tratamiento también se acompaña de efectos indeseables, sobre todo aumento de peso y atrofia mamaria, los cuales remiten al suspender el tratamiento.

En resumen, la efectividad del tratamiento médico depende del objetivo que se busca; si se trata de reducir las lesiones anatómicas y aliviar el dolor, los fármacos arriba señalados tienen una utilidad semejante y una recurrencia alta. En cuanto a la esterilidad los resultados no son satisfactorios y son poco consistentes.

La cirugía ha sido el método más ampliamente usado y de mayor difusión, tanto por laparoscopia como por laparotomía. Aunque tiene una gran efectividad en la extirpación de las lesiones y la lisis de adherencias, las recurrencias mediatas y a largo plazo son frecuentes y los datos varían entre los estudios informados¹⁷⁻¹⁹. Otra situación en la que existe aún mayor controversia es el uso de cirugía conservadora para el tratamiento de la esterilidad por endometriosis incipiente o moderada, ya que los resultados son aún más opuestos¹⁷⁻²⁰. Estudios comparativos han mostrado que no existe una diferencia significativa entre el tratamiento médico y la cirugía^{21,22}; además, de manera paradójica, los resultados son mejores para la resolución quirúrgica de endometriosis extensa con distorsión de la anatomía pélvica que en los casos de endometriosis mínima. El restablecimiento de la anatomía pélvica y la eliminación de las obstrucciones puede contribuir a obtener buenos resultados en cuanto al tratamiento de la esterilidad. Se ha combinado el tratamiento médico con los procedimientos quirúrgicos, pero su efectividad sólo es superior en cuanto a la mejoría del dolor, no en lo referente a la esterilidad. A este respecto se debe

mencionar que cuando sólo se intenta aliviar el dolor puede resultar efectivo el uso de medicamentos antiinflamatorios no-esteroides como es el naproxeno y el ácido tolfenámico. Para los casos de dolor pélvico intenso y resistente a farmacoterapia se ha indicado la resección del nervio utero-sacro o la neurectomía presacra, ya sea por laparoscopia o laparotomía. En vista de que la esterilidad continúa siendo el reto, se han realizado de manera empírica varios procedimientos como son la hiperestimulación ovárica con menotropinas por varios ciclos; asimismo, se ha combinado la hiperestimulación con inseminación intrauterina, después de haber lavado el semen. Algunas informes han mostrado que la fertilización in vitro y la transferencia de gametos intratubaria duplican el éxito en cuanto al logro de embarazo¹⁹. En el caso de endometriosis avanzada con la presencia de adherencias, presenta una mayor dificultad hacer fertilización in vitro y los resultados son menos satisfactorios. De manera experimental se han utilizado drogas inmunosupresoras y verapamil para eliminar macrófagos peritoneales así como luminiscencia y citolisis con laser con resultados alentadores que apoyan la realización de estudios en el humano²⁰.

Se tiene la esperanza de que un avance en el conocimiento del proceso fisiológico normal que permite eliminar los residuos endometriales que llegan a la cavidad peritoneal, así como el poder aclarar el mecanismo de implantación ectópica de tejido endometrial, permita establecer nuevos esquemas terapéuticos para la endometriosis. Los estudios biomédicos se han enfocado a descubrir la acción de diferentes factores de crecimiento, oncogenes, esteroides y otros agentes reguladores del endometrio para así aclarar el mecanismo íntimo y molecular de la génesis de la hasta ahora enigmática endometriosis.

Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado por CONACYT. Se agradece la meticulosa y especial labor editorial de la Srita. Patricia Hernández.

Referencias

1. Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. *Cancer* 1949;2:399-410.
2. Geist SH. The viability of fragments of menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1933;25:751.
3. Keettel WC, Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:440-2.
4. Beyth Y, Yaffe H, Levij S, Sadovsky E. Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing. *Fertil Steril* 1975;26:1094-7.

5. Koninckx PR, Ide P, Vandenbroucke W, Brosens IA. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J Reprod Med* 1980;24:257-60.
6. Mungyer G, Willemsen P, Rolland R, 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;23:111-7.
7. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-31.
8. Michowitz M, Baratz M, Stavorovsky M. Endometriosis of the umbilicus. *Dermatologica* 1983;67:326-30.
9. Rodríguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988;50:522-4.
10. Dunphy BC, Kay R, Barratt CLR, Cooke ID. Female age and the length of involuntary infertility prior to investigation and fertility outcome. *Hum Reprod* 1989;4:527-30.
11. Norwood GE. Sterility and fertility in women with pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1960;3:456-71.
12. Chauhan M, Barratt CLR, Cooke SMS, Cooke ID. Differences in the fertility of donor insemination recipients -a study to provide prognostic guidelines as to its success and outcome. *Fertil Steril* 1989;51:815-9.
13. Schwartz LB, Seifer DB. Diagnostic imaging of annexal masses: a review. *J Reprod Med* 1992;37:63-71.
14. Kauppila A, Telimaa S, Ronnberg L, Vuori J. Placebo-controlled study on serum concentrations of CA-125 before and after treatment of endometriosis with danazol or high-dose medroxyprogesterone acetate alone or after surgery. *Fertil Steril* 1988;49:37-41.
15. Telimaa S, Kauppila A, Ronnberg L, Suikkari AM, Seppala M. Elevated serum levels of endometrial secretory protein PP14 in patients with advanced endometriosis: supression by treatment with danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:866-71.
16. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kaupilla A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-25.
17. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987;47:40-4.
18. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist 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;318:485-9.
19. Gordts S, Boeckx W, Brosens I. Microsurgery of endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1984;42:520-5.
20. Nezhat C, Hood J, Winer W, Nexhat F, Crowgey SR, Garrison CP. Videolaseroscopy and laser laparoscopy in gynaecology. *Br J Hosp Med* 1987;38:219-24.
21. Redwine DB. Treatment of endometriosis-associated pain. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1993;3:697-721.
22. Guzick DS, Rock JA. A comparison of danazol and conservative surgery for the treatment of infertility due to mild or moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1983;40:580-4.