

La endometriosis: una enfermedad que sigue siendo enigmática

*Pedro Acien Álvarez**

Académico Correspondiente de la R. Acad. Med. C. Valenciana

Introducción.

La endometriosis es una enfermedad de la mujer, y por tanto, una patología ginecológica, con frecuencia calificada de enigmática y que se define por la presencia de un tejido idéntico o muy semejante a la mucosa endometrial del útero, pero localizado en lugares diferentes al fisiológico. Es decir, se trata de islotes heterotópicos de endometrio localizados generalmente en la pelvis menor, y especialmente en los ovarios y fondo de saco de Douglas, que histológicamente contienen glándulas y estroma, y que funcionalmente responden al estímulo hormonal exógeno, endógeno o local.

Probablemente afecta hasta el 8-10% de las mujeres menstruantes. Sin embargo, en muchos casos, tal endometriosis persiste como mínima o leve o desaparece, y en otros, hay problemas importantes por la invasión e infiltración tisular causando gran discomfort en las pacientes, u origina grandes endometriomas o “quistes de chocolate”, o bien produce un fuerte bloqueo adherencial pélvico con afectación de otros órganos.

Hasta en el 30% de los casos se asocia a esterilidad primaria o secundaria, y el resto de síntomas, molestias y discomfort persiste en muchas mujeres hasta la menopausia. En algunos casos se reactiva en la postmenopausia, bien yatrógena o endógenamente, o puede ser el origen de un carcinoma epitelial ovárico del tipo endometriode y/o de células claras. De manera que aunque la naturaleza de la endometriosis es benigna (y rara vez es asiento de malignidad), su comportamiento, no obstante, durante la madurez sexual, le hace a veces parecer maligna por su progresión, la afectación de otros órganos y por las recidivas. Su patogenia es, por tanto, debatida; su morfología, variable; y sigue siendo una enfermedad cuya biología o historia natural no ha sido caracterizada como entidad única, sino que más bien parece representar un continuo de presentaciones y progresiones individuales.

Consecuentemente con los aspectos enigmáticos de la enfermedad, el tratamiento tampoco está resuelto. En el momento actual suelen utilizarse tratamientos médicos como la píldora, Medroxiprogesterona, Danazol, Gestrinona, los Análogos de la GnRH o el DIU de LNG; tratamientos quirúrgicos endoscópicos o laparotómicos; o

tratamientos combinados. Pero por la propia naturaleza de la enfermedad, cualquier modalidad terapéutica es controvertida. El tratamiento médico es de eficacia limitada y además interfiere con la fertilidad, al menos durante el tratamiento. El tratamiento quirúrgico radical (histerectomía y doble anexectomía) parece lo único que cura la enfermedad, pero evidentemente tal cirugía no es deseable en mujeres jóvenes y/o con deseos de fertilidad. En ellas, el tratamiento que parece más adecuado, pero tampoco definitivo, es la cirugía conservadora por vía laparoscópica o laparotómica, eventualmente precedido o seguido de tratamiento hormonal, lo que también es controvertido. Actualmente, se abren nuevas perspectivas terapéuticas basadas en el empleo de tratamientos inmuno-reguladores (interleukina-2r), quizá asociados a la supresión hormonal con análogos de la GnRH; o quizá al empleo de los inhibidores de la COX-2, de la Angiogénesis o de la Aromatasa, como anastrozol o letrozol.

Datos históricos

Las primeras referencias a lo que podrían ser síntomas característicos de endometriosis están hechas en el Papiro de Ebers (Tebas, Egipto, 1500 a.c.), describiéndose el tratamiento para un “doloroso desorden de la menstruación”. Sin embargo, la primera y más ampliamente detallada descripción de la endometriosis peritoneal fue hecha por el médico alemán Daniel Shroen en 1690. Después, en la literatura médica del siglo XIX aparecen algunas referencias a lesiones quísticas, probablemente de naturaleza endometriósica. Pero la identificación, así como una detallada descripción de esta enfermedad no se hizo hasta la segunda mitad del siglo XIX con Carl von Rokitansky en 1860. No obstante, fue en 1921 cuando Sampson publicó lo que sería realmente el descubrimiento de la endometriosis en un trabajo clásico titulado “Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc)”. El trabajo documenta con gran detalle e interesantes dibujos, los hallazgos patológicos de 23 casos con quistes hemorrágicos (de chocolate) perforantes en el ovario (endometriomas). Pero su descubrimiento principal fue que en dos casos operados en el momento de la menstruación, los quistes estaban tapizados por un tejido similar al endometrio y que mostraba evidencias de hemorragia menstrual. Él lo interpretó como evidencia de tejido ectópico funcionalmente similar al endometrio y llamó a las lesiones “adenomas de tipo endometrial”. En 1922 publicó un trabajo, que para mí sigue siendo clave, sobre el tratamiento operatorio del adenoma intestinal de tipo endometrial; y luego, en 1927, formuló un nuevo concepto en el trabajo titulado “Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity”; y este concepto del origen de la endometriosis por

menstruación retrograda es el que ha dominado los criterios y la literatura científica sobre el tópico de la endometriosis en los últimos 80 años. No obstante, si Vds. revisan libros de texto de Ginecología de aquella época, verán que aun no aparece la palabra endometriosis en el índice. Yo he revisado algunos de finales del XIX y primeros del XX, y ha sido en el libro de Ginecología Operatoria de Crossen y Crossen de 1940 donde he encontrado una amplia descripción de la misma y de sus complicaciones. En los últimos 30 años han sido los problemas relacionados con la esterilidad asociada y los diferentes mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos envueltos en su enigmática biología, así como las diversas terapéuticas medicamentosas introducidas, o las propuestas quirúrgicas endoscópicas radicales, lo que ha ocupado la mayoría de las numerosas publicaciones actuales sobre esta compleja enfermedad que sigue siendo enigmática.

Importancia del problema

Efectivamente, no se explica bien que una patología conocida desde tantos años y que padece un gran número de mujeres, con los grandes avances científicos y tecnológicos actuales, con tantos investigadores en el mundo trabajando sobre el tema, con Journal y congresos internacionales periódicos dedicados a la endometriosis y con tantas investigaciones sobre la misma, continúe siendo el enigma que hemos referido. Mi lección magistral en el tercer ejercicio de las antiguas oposiciones a cátedra en 1983 ya fue sobre la Endometriosis y desde entonces no he dejado de estudiar el tema, pero todavía hoy, con cierta frecuencia, me sorprende de hallazgos operatorios y/o histológicos de endometriosis, inesperados en algunas pacientes, y me parece que cada vez se ven menos de la misma. Después les mostraré algunos.

Pero el problema es importante para las mujeres, para la sociedad y para los sistemas de salud. En nuestro medio, el 6% de todas las mujeres vistas a lo largo de más de 30 años en una consulta ginecológica general para revisión, contracepción o por patología, consta en su ficha, endometriosis. Si se tiene en cuenta que estas pacientes han de repetir muchas consultas, probablemente en más del 20% de las consultas ginecológicas está implicada la endometriosis. Un 17% de las intervenciones quirúrgicas con ingreso en nuestro Servicio en el último año (incluyendo laparoscopias, laparotomías, histerectomías vaginales y los cánceres de mama) tenían endometriosis. Pero como dijimos antes, quizá un 10% de todas las mujeres tengan endometriosis aunque en la mayoría de los casos es mínima o leve y con dudas actualmente sobre si incluirlas entre las pacientes con endometriosis. Probablemente una endometriosis de verdad no tengan más del 3-4% de las mujeres, pero ya es bastante. Y actualmente se están haciendo y comunicando en revistas de impacto la práctica de laparoscopias

quirúrgicas y resecciones intestinales endoscópicas en series de cientos de casos de endometriosis infiltrante profunda.

Pero aparte debe considerarse el sufrimiento personal, con síntomas que en algunos casos son invalidantes y repetidos cada mes, en mujeres en general jóvenes; así como el coste social y laboral, hasta la menopausia, aunque también pueda implicar a adolescentes y a postmenopáusicas.

En adelante, mencionaré solo brevemente los principales aspectos por los que esta enfermedad o patología sigue siendo controvertida o de los que pueden surgir sugerencias terapéuticas futuras.

Tipos, localización de los implantes y aspectos morfológicos.

Clásicamente se han señalado dos formas de endometriosis que aunque con frecuencia están asociadas, son bien distintas y diferenciadas, tanto en sus manifestaciones clínicas como, para muchos autores, en su etiopatogenia. Ellas son: 1. Cuando los focos ectópicos de endometrio se localizan en el espesor del miometrio: es la llamada endometriosis interna, o más comúnmente, adenomiosis; y 2. Cuando esos focos endometriales ectópicos se localizan en cualquier otro lugar de la pelvis menor (ovarios, fondo de saco de Douglas, septo recto-vaginal, plica vésico-uterina), de la cavidad abdominal (intestino, epiplón) o en lugares alejados (pulmones, cerebro, etc): es la endometriosis externa, o simplemente, endometriosis.

Sin embargo, muchos autores en el momento actual llaman también adenomiosis a los focos de endometriosis en el septo recto-vaginal, e incluso emplean el término de adenomiosis para toda endometriosis infiltrante del fondo de saco de Douglas o incluso del intestino, que forma nódulos constituidos por glándulas con escaso estroma rodeadas por fibras musculares lisas hiperplásicas, con marcados síntomas clínicos, pero sin los típicos “quistes de chocolate” de la afectación ovárica.

Los focos ectópicos de endometrio han sido encontrados en casi todos los lugares del organismo femenino, pero con más frecuencia se localizan en la pelvis menor. Las localizaciones extragenitales afectan al tracto gastrointestinal (apéndice, recto, sigmoides), tracto urinario, área torácica y otras

Macroscópicamente, el aspecto de la endometriosis es también muy variable. Generalmente, al exponer los órganos pélvicos se observan uno o ambos ovarios engrosados, quísticos y adheridos a la cara posterior del útero y ligamento ancho, y a

ligamentos úterosacros. Al tratar de liberar esas firmes adherencias se produce la rotura de los quistes y la salida del líquido achocolatado característico, de aspecto herrumbroso, marrón oscuro (quistes de chocolate). Pero a veces predomina el bloqueo adherencial e infiltrativo de todos los órganos pélvicos. Y en la endometriosis de localizaciones externas o accesibles a la vista (cicatriz laparotómica, ombligo, periné, fondo vaginal posterior), ésta puede mostrarse como una tumoración azulada oscura, dura, dolorosa, que aumenta de tamaño, color y dolor en relación con la menstruación.

Desde el punto de vista microscópico, la patología de la endometriosis es bien sencilla, siendo el único criterio diagnóstico la presencia de glándulas endometriales y estroma. Ese tejido endometrial ectópico puede o no (lo más frecuente) mostrar cambios cíclicos, pero si tal actividad tiende a desarrollarse, las glándulas muestran un grado mínimo de actividad proliferativa o una transformación secretora inadecuada. Se atribuye a la reacción tisular alrededor del foco de endometriosis, que ha de reabsorber el suero y pigmentos hemáticos, produciendo reacción inflamatoria y originando una cicatriz atrófica densa que puede interferir con el riego sanguíneo del endometrio ectópico, disminuyendo así la respuesta a los cambios hormonales. El endometrio ectópico contiene receptores específicos de estrógenos y progesterona con una distribución similar al endometrio eutópico, pero su concentración de receptores B de P es más baja o nula y la respuesta al estímulo hormonal, variable. Hoy conocemos también del aumento de la expresión y actividad local de la P-450-Aromatasa, y por tanto, de la conversión andrógenos-estrógenos con aumento local de éstos y de su efecto in situ.

Por otro lado, la cubierta endometrial puede faltar casi por completo, y en su lugar, es posible que sólo aparezca una capa de elementos conectivos reaccionales y gran número de leucocitos, histiocitos y macrófagos cargados de pigmento sanguíneo y de hemosiderina. En las células remanentes puede haber algunos núcleos picnóticos que parezcan atípicos, o puede tratarse realmente de una endometriosis atípica con sobreexpresión del gen p-53. A veces se observa metaplasia escamosa; y otras, el quiste endometrial presenta un epitelio que recuerda a la trompa (endosalpingiosis).

Histogénesis.

Durante la primera mitad del siglo XX se propusieron numerosas teorías para explicar la histogénesis de esta enfermedad, mostrando evidencias clínicas o experimentales en su apoyo. Estas teorías fueron revisadas por Ridley (1968) y agrupadas en tres categorías: 1) Teorías transplantativas; 2) Teorías metaplásicas; Y 3) Teorías inductoras de metaplasia, desde sustancias liberadas en la cavidad

peritoneal. Realmente pues, son dos (transplantativas y metaplásicas), pero a ellas debe también añadirse la teoría de los restos müllerianos ectópicos. Yo creo que hoy, salvo algunos casos enigmáticos o no suficientemente estudiados y aclarados, la teoría transplantativa de Sampson explica casi todos los casos. Según esta, la endometriosis tendría siempre su origen en el endometrio de la cavidad uterina y desde allí se ectopia por propagación continua (adenomiosis), por vía canalicular tubárica (endometriosis pélvica), o por diseminación linfógena, hematógena o mecánica directa (cicatrices laparotómicas y perineales), implantándose en el nuevo asiento. En mas del 90% de los casos la siembra pélvica por la menstruación retrograda terminarían desapareciendo por fagocitosis o apoptosis y serían "endometriosis fisiológica". Otros implantes, en ciertas mujeres con alteración de macrófagos y células NK, se adhieren, persisten y progresan, y podrían desarrollarse en "enfermedad endometriósica", caracterizada por la presencia de: 1. Adherencias considerables, perturbando la fisiología local. 2. Quistes ováricos endometriósicos. y 3. Lesiones endometriósicas profundas (nódulos del septo recto-vaginal).

Biología evolutiva: Patogenia y fisiopatología.

Además de lo expuesto, hay que señalar que es necesario el estímulo hormonal exógeno, endógeno o local para que se desarrolle la endometriosis; y tener en cuenta que sólo parece ocurrir en determinadas mujeres. Efectivamente, se ha demostrado una predisposición genética, constitucional y con tendencia hereditaria, señalando Simpson y Malinak (1980) una herencia poligénica multifactorial con un 7% de riesgo de recurrencia para todos los parientes en primer grado, y siendo más severa cuando había parientes afectados (61%) que cuando no los había (24%). También parece más frecuente en determinados grupos étnicos, pero no se ha encontrado asociación entre endometriosis y distribución de antígenos HLA. Y como factores de riesgo que intervienen en la frecuencia de la endometriosis se han mencionado: la edad (generalmente después de los 19-20 años y cuando ocurre antes debe descartarse malformación genital con anomalía obstructiva); raza, estado socioeconómico y educativo, talla y peso (todos ellos factores no claramente relacionados). Hábitos y costumbres, menarquía temprana, patrón menstrual, historia obstétrica y la anticoncepción, que son dudosos; y sí que ya hemos mencionado como relacionados la tendencia familiar, las anomalías genitales y la asociación con esterilidad e infertilidad.

Pero la pregunta constante con la endometriosis es que aceptando la teoría de Sampson y conociendo la existencia de menstruación retrograda en todas las mujeres ¿Por qué solo algunas desarrollan endometriosis? Algo ya hemos mencionado pero

sintetizando la revisión de Vinatier et al (2001), hay dos sugerencias que explicarían esa cuestión: 1) La primera está basada en la presencia de desórdenes o alteraciones en el endometrio que le hacen resistir los medios normales de limpieza peritoneal. Esta teoría endometrial ha sido completada teniendo en cuenta los posibles cambios de la anatomía y peristaltismo uterinos. Y 2) La segunda teoría sugiere que la enfermedad es secundaria a anomalías de los componentes celulares y humorales del líquido peritoneal, tales como macrófagos y células NK.

Las fronteras entre estas dos principales teorías no son claras y probablemente ambas son interdependientes.

Actualmente, la etiopatogenia y fisiopatología de la endometriosis y de la esterilidad asociada podría resumirse como sigue: La etiología es desconocida, pero las evidencias actuales sugieren que la susceptibilidad genética debe ser un factor de riesgo para su desarrollo. Tal predisposición genética puede ser consecuencia de una limpieza peritoneal inadecuada de células y fragmentos endometriales, o bien, por una angiogénesis patológica. Pero es evidente que en presencia de tal susceptibilidad genética, la menstruación retrógrada y otros factores uterinos, peritoneales o ambientales (como niveles de dioxinas), podrían conducir a la endometriosis. Algunos estudios han comunicado los desórdenes en la angiogénesis como la causa de esta enfermedad, mientras que otros sugieren mecanismos alterados en la inducción de apoptosis de las células inmunes alteradas y de las células endometriales ectópicas. Otros creen que la endometriosis es una enfermedad de naturaleza autoinmune, independientemente de que su origen esté relacionado o no con los factores antes mencionados. Nosotros pensamos que más probablemente es debida a la susceptibilidad inmunotolerante de la mujer o bien, que esté producida por una disregulación inmunológica.

Pero en otro orden de cosas, y como también se ha mencionado, la endometriosis, como otras alteraciones hormono-dependientes (miomas), podría disponer localmente de un aumento en los receptores hormonales (RE, RP), y sobre todo, tener aumentada la expresión local de la citocromo P450 Aromatasa, lo que conduciría a aumentos en las concentraciones locales de estrógenos que contribuirían al progreso de la endometriosis aunque los niveles circulantes de estrógenos sean bajos o nulos por castración o por el empleo de los análogos de la GnRH. Nosotros hemos estudiado la expresión de aromatasa en los tejidos endometrióticos y observado su positividad en el 70% de los casos mientras que no estaba presente en el endometrio eutópico. Además, se sugería que podría estar envuelta en el desarrollo y mantenimiento de la endometriosis y relacionada con su severidad (Fertil Steril, 2007). Por tanto, el empleo

de inhibidores de la aromatasa posiblemente sea una importante posibilidad terapéutica en el futuro. Igualmente, las mujeres estériles con endometriosis que no consiguieron embarazo tuvieron significativamente aumentada la embriotoxicidad del suero y del líquido peritoneal, y ello también se relacionó con los mayores niveles de IL-6 e IL-8 y de células NK.

Analizados en conjunto los datos previos podría sugerirse que muchos casos de endometriosis leve, independientemente de su origen a partir de menstruación retrógrada o de metaplasia celómica, serían un fenómeno casi normal o fisiológico, aunque los fenómenos autoinmunes puestos en marcha para eliminar el proceso (macrófagos, prostaglandinas, etc) y sus consecuencias (folículo luteinizado no roto, hiperprolactinemias, alteraciones de la motilidad tubárica, fagocitosis de los gametos), y/o la alteración del ambiente peritoneal pélvico, podrían ser responsables de la esterilidad asociada, a pesar de la frecuente normalidad tubárica. Probablemente, como ya dijimos, muchos casos de endometriosis mínima o leve representan así sólo una fase temporal de un proceso que terminará resolviéndose por citolisis de las células endometriales recientemente implantadas, y entonces la endometriosis no va a más o desaparece. Luego, la mujer queda embarazada y el problema se olvida. Sin embargo, en otros casos, con predisposición genética o constitucional, e inmunológicamente tolerantes (disminución de la actividad NK, anergia de células T), quizá por la intervención de otros factores desencadenantes o tóxicos, como los niveles de Doxinas, la endometriosis entonces progresaría desarrollando lesiones infiltrantes, nodulares o quísticas, con avance hacia estadios severos. Ahora, la esterilidad sería ya más bien debida a los factores mecánicos, al complejo adherencial, etc, aparte de la alteración en la calidad oocitaria que ya señalaron Pellicer et al (1995, 1998).

Es decir, que muchas mujeres con enfermedad leve son probablemente inmuno-competentes y la enfermedad no progresa, aunque el fenómeno autoinmune origine esterilidad temporal. Estas alteraciones se observarían también en las mujeres con esterilidad sin causa aparente y serían realmente casos subclínicos. Otras mujeres, sin embargo, serían inmunotolerantes para los antígenos endometriales, quizá por un defecto genético y/o citotóxico, y entonces la enfermedad progresa con quistes y lesiones infiltrantes, siendo entonces las manifestaciones clínicas más evidentes. De ahí nuestra idea y trabajos en los últimos años para tratar la endometriosis con inmunomoduladores y por la vía de activar las defensas fisiológicas locales empleando IL2r, pero tampoco esto es concluyente.

En los últimos años las hipótesis etiopatogénicas más interesantes se han relacionado con el estrés, la inflamación y los cambios hormonales locales. Tariverdian

et al (2007) han relacionado estrés y endometriosis sugiriendo el concepto de un desequilibrio neuroendocrino-inmune en respuesta a los altos niveles de estrés percibido causado por los síntomas clínicos cardinales de la endometriosis. El resultado es que la percepción del estrés es más alta y se induce un círculo vicioso con aumento de la inflamación y angiogénesis, y consecuentemente, dolor y esterilidad. Y en ese mismo trabajo se exponen los disturbios hormonales, la aromatasa, la resistencia a la P y el aumento del estradiol en los implantes endometriósicos como causa de su mantenimiento y progreso. Como antes fue señalado, en el endometrio eutópico hay receptores A y B de P, no hay aromatasa y si hay 17-B2-Dehidrogenasa que pasa el E2 a E1, con lo que se favorece la proliferación cíclica y apoptosis. Sin embargo, en el endometrio ectópico hay resistencia a P, hay receptores A de P pero no receptores B, falta la 17-B2-dehidrogenasa y hay aromatasas que estimulan el paso de E1 a E2, con lo que se favorece la proliferación. Y por otro lado, inflamación, E2 y citoquinas aumentan la expresión de COX-2, que estimula la división celular y angiogénesis, e inhibe la apoptosis. Por tanto, los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían hacer regresar los implantes suprimiendo la angiogénesis y estimulando la apoptosis.

Clínica, formas clínicas y de presentación

La dismenorrea durante y terminando con la menstruación, la dispareunia profunda y el algia pélvica crónica son los síntomas más comunes presentes en las mujeres que padecen endometriosis. Y aunque puede haber relación entre la frecuencia e intensidad de estas molestias y la severidad de la endometriosis, habitualmente no existe correlación. De hecho, la presentación de todos estos síntomas no puede considerarse como diagnóstico de la enfermedad.

Se ha supuesto que los síntomas dolorosos se deben a los implantes endometriósicos, pero aunque la infiltración profunda de la endometriosis en el tejido fibromuscular de la pelvis se correlaciona bien con el dolor, no hay una clara explicación para los diferentes síntomas de la endometriosis. Recientemente, Odagiri et al (2009) han señalado a la metaplasia de músculo liso y la inervación del intersticio de las lesiones endometriósicas inducidas por citoquinas, incluyendo el NGF producido por macrófagos, como origen del dolor endometriósico.

Hay 3 formas clínicas y de presentación de la endometriosis:

1. La endometriosis peritoneal que frecuentemente es leve y generalmente no progresa.

2. La que podríamos llamar endometriosis quística evolucionada, frecuentemente con grandes endometriomas ováricos, sin importante bloqueo adherencial o solo a la cara posterior del ligamento ancho, y a veces incluso sin adherencias, como un quiste ovárico libre. Y
3. La endometriosis retráctil, cicatrizal, bloqueante e infiltrante, a veces sin evidentes endometriomas ováricos, pero sí con bloqueo pélvico total, infiltración de la cara posterior del útero, del intestino y del tabique recto-vaginal. Esta sería la forma de endometriosis más severa e invalidante. Ecográficamente puede apreciarse la gran infiltración adenomiótica de la cara posterior del útero. También puede combinarse la endometriosis quística e infiltrante.

Nosotros hemos correlacionado estos tres tipos de endometriosis con los síntomas y con la puntuación de la escala analógico-visual, el tacto y el CA-125, observándose la progresión en severidad clínica y analítica de los tres tipos de endometriosis en el mismo orden mencionado, pero la correlación tampoco es muy buena.

Y desde el punto de vista de un sistema de clasificación de la endometriosis, de manera general se utiliza la clasificación de la SAF (ASRM) de 1979, luego revisada en 1985, pero yo creo que vale solo para que todos hablemos mas o menos de lo mismo, porque como señaló Dmowski (1987), si la endometriosis fuese un desorden sistémico del sistema inmune, contar el número y tamaño acumulativo de los implantes peritoneales para estudiar la enfermedad podría ser análogo a la evaluación de las lesiones de la piel para asignar severidad al lupus eritomatoso sistémico (LES). De todas formas, ya he mencionado que solo los casos moderados/severos serían aquellos de verdadera endometriosis como patología o enfermedad.

Diagnóstico

Como en toda enfermedad o patología, el diagnóstico debe basarse en la anamnesis, exploración clínica, ecografía transvaginal realizada en la propia consulta y analítica (básicamente CA-125 con normalidad prácticamente de todo lo demás) y eventualmente otras exploraciones complementarias. Naturalmente no me voy a detener en estos elementos de diagnóstico, pero si hacer hincapié en algunos que no deben olvidarse como la dispareunia profunda o las pequeñas nodulaciones en el Douglas.

El diagnóstico es a veces difícil en ausencia de signos funcionales específicos y de un paralelismo anatomo-clínico, pero todos hemos aprendido con la experiencia que la

endometriosis se puede diagnosticar o sospechar con firmeza en la misma consulta, con mayor frecuencia de lo que se dice clásicamente. Hoy en día, además, los casos con endometriomas pueden ser fácilmente diagnosticados en la propia consulta con la ecografía transvaginal y con una analítica acorde. Y en el caso de la endometriosis profunda, el tacto vaginal y o rectal suele ser bastante claro por la irregularidad y nodulación dolorosa del Douglas/útero-sacos, o se tasta perfectamente la endometriosis (adenomiosis) del septo recto-vaginal. Además, a fin de indagar todos los síntomas de sospecha, y sobre todo, para objetivar y catalogar la severidad de los síntomas, es conveniente disponer de una hoja como la correspondiente a la escala analógica-visual de la endometriosis diseñada por nosotros. Con ello, quedan recogidos los síntomas según los siente la paciente, y al propio tiempo, pueden ser puntuados evolutivamente con fines de evaluación terapéutica.

Tratamientos

Ya dijimos al principio que delinear el tratamiento de la endometriosis resulta un tanto complejo por el desconocimiento exacto de la naturaleza de esta enfermedad, su compleja patogenia y fisiopatología, la esterilidad frecuentemente asociada (que también se corrige sin tratamiento alguno) y las discrepancias en los resultados de tratamientos médicos o quirúrgicos, aparte del hecho de que ningún tratamiento médico hasta el momento sea capaz de eliminar completamente la enfermedad y por tanto las recidivas. Pero igual pasa con los tratamientos quirúrgicos; dada su dependencia hormonal también son frecuentes las recidivas si se deja tejido ovárico. Finalmente, deberá también considerarse la posible malignización futura y la necesidad de tener en cuenta las características de la paciente en cuanto a edad y deseos de descendencia, la duración de la esterilidad, los órganos afectos, la severidad de los síntomas o la patología pélvica asociada.

Nosotros siempre hemos pensado en la posibilidad de tratar y curar la endometriosis sin cirugía. Y en este sentido, las perspectivas terapéuticas de futuro para la endometriosis pensamos que incluyen:

- *INMUNOMODULADORES y antiinflamatorios (respuesta inmune)*
- *INHIBIDORES DE LA AROMATASA*
- *INHIBIDORES DE LA COX-2 y AINEs*
- *INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS*
- *INHIBIDORES DE OCITOCINA, CITOKINAS*
- *TERAPIA GÉNICA*

Actualmente realizamos ensayo clínico usando: Anastrozol/DIU de LNG

Y desde el punto de vista quirúrgico lo que queremos llamar la atención es sobre actuaciones terapéuticas agresivas probablemente innecesarias. Efectivamente, a pesar de la relativamente alta incidencia de morbilidad asociada, la excisión quirúrgica de la endometriosis intestinal infiltrante profunda (resección en disco y resección segmentaria intestinal) se ha popularizado, especialmente tras la mejoría de la destreza quirúrgica con la laparoscopia operativa. Actualmente se publican muchos trabajos con cientos de casos en los que se ha practicado la resección intestinal segmentaria laparoscópica y cuya indicación está en general poco justificada y documentada. Algunos autores analizan la calidad de vida de las pacientes incluidas, pero sin compararlas con otras donde no se haya realizado la resección intestinal. E incluso, aunque la calidad de vida en general resulte mejorada, la cuestión es si igual o mayor mejoría podría ser conseguida con una cirugía menos agresiva o con solo tratamiento médico, o con ambos. Nosotros, en nota previamente publicada, señalamos que la cirugía con resección intestinal raramente estaba justificada en las pacientes con endometriosis infiltrante profunda. Señalamos que muchos casos con afectación endometriósica del septo recto-vaginal podrían ser mejoradas incluso sin la excisión de estas lesiones, y que las mujeres podrían ir bien con píldora anticonceptiva, antiprogesteronas o con inhibidores de la aromatasa en el futuro. Además, cuando era necesaria la histerectomía total con doble anexectomía, con esta sola operación era suficiente y no ha sido claramente demostrado hasta la fecha un beneficio clínico por asociar resección intestinal comparativamente a su no realización.

Por tanto, las pacientes debieran tener una información adecuada de los riesgos y beneficios para tales procederes, y no sólo que “por que pueda haberse deba hacerse”.

En un trabajo en vías de publicación, nosotros hemos reportado los resultados de 42 pacientes con endometriosis infiltrante profunda y afectación recto-vaginal o colon-rectal (de entre más de 500 casos operados por endometriosis severa) que han sido operadas sin realizar cirugía intestinal. Tratamos de mostrar nuestros resultados y de demostrar que las pacientes con tal endometriosis infiltrante profunda, incluso con afectación intestinal, pueden ser correctamente tratadas realizando sólo histerectomía total con doble anexectomía con excelentes resultados y sin recurrencia a pesar de usar terapia hormonal sustitutiva (THS) durante largo tiempo. Las conclusiones de este estudio han mostrado los buenos resultados clínicos obtenidos por la realización de la histerectomía y doble anexectomía, con o sin posterior THS, en los casos de endometriosis infiltrante profunda con afectación recto-vaginal o colo-rectal, sin realizar resección intestinal, una alternativa que podría contribuir a disminuir la

excesiva tendencia a realizar resección colo-rectal asistida laparoscópicamente sin una clara justificación y beneficio.

Finalmente, yo quisiera terminar con otros aspectos controvertidos de esta patología, especialmente por su relación con el cáncer epitelial de ovario y por algunos casos especiales que últimamente hemos atendido y que brevemente comentaré.

Relación con el cáncer

Samson (1925) fue el primero que describió la asociación entre endometriosis y cáncer de ovario y sus criterios se han seguido usando para identificar a aquellos tumores malignos que surgían asociados a endometriosis. Scott (1953) también definió el diagnóstico de carcinoma de ovario asociado a endometriosis, estableciendo que la endometriosis benigna debería ser continua con el tejido maligno. Posteriormente numerosas publicaciones han analizado esta asociación, especialmente de la endometriosis con el carcinoma de ovario endometriode y de células claras, han descrito a la endometriosis atípica como una lesión precursora que podría conducir a ciertos tipos de cáncer de ovario, han sugerido la dependencia hormonal o la asociación con otras patologías hormono-dependientes, y se ha propuesto que la inflamación inducida por endometriosis y la producción auto y paracrina de hormonas esteroides sexuales contribuiría a la tumorigénesis ovárica. Estos cambios aportarían el microambiente necesario para acumular suficiente alteración genética para la transformación maligna asociada a la endometriosis.

Wei et al (2011) han revisado la historia natural de la endometriosis y el papel de los microambientes que favorece la acumulación de alteraciones genéticas, así como la progresión a cáncer de ovario asociado a endometriosis. Ellos apuntan que bajo esa influencia se produciría la progresión patofisiológica que comienza con proliferación epitelial atípica (endometriosis atípica y metaplasia), y luego es seguida por la formación de tumores borderline bien definidos, y finalmente, culmina con el cáncer de ovario totalmente maligno.

Efectivamente, algunos casos de cáncer de ovario con endometriosis asociada parecen ser la consecuencia final de tales procesos evolutivos, pero en la mayoría de los casos esa evolución y transformación neoplásica no es tan convincente, y los hallazgos epidemiológicos sobre la asociación no es todavía concluyente, a pesar de que Nezhat et al hayan señalado similares teorías sobre la etiología, factores de riesgo y protectores, así como mecanismos patogénicos comunes.

Nosotros hemos realizado y tenemos en vías de publicación un estudio observacional de cohortes incluyendo 202 pacientes con tumores epiteliales de ovario intervenidos y otras 202 mujeres operadas por endometriosis severa. Los resultados han mostrado que las pacientes con endometriosis fueron significativamente más jóvenes que las pacientes con tumores de ovario borderline o malignos. Y también fueron más jóvenes las pacientes con endometriosis asociada a tumores de ovario que las pacientes con tumores ováricos malignos sin endometriosis. La mayoría de las pacientes con tumores epiteliales de ovario fueron múltiparas (64%) mientras que la mayoría de las pacientes con endometriosis fueron nulíparas (67%). Además, el 65% de los tumores malignos estaban en estadio III-IV, pero en los tumores epiteliales de ovario asociados a endometriosis, el 47% estaba en estadio I y el 40% en estadio III-IV. La endometriosis estaba asociada con tumores ováricos borderline en el 10% de los casos, mientras que la asociación de la endometriosis con la histología de carcinoma endometriode y de células claras fue mayor del 40% para los tumores malignos, lo que contrasta con la falta de asociación con las otras histologías epiteliales malignas. El carcinoma de endometrio fue observado en el 5.4 % de las pacientes con tumores epiteliales de ovario y esta asociación fue más destacada en los tipos de endometriode y de células claras. Igualmente, el cáncer de mama fue diagnosticado en el 5.9% de los tumores epiteliales de ovario comparado con el 0.5% de las mujeres que tenían endometriosis. En conclusión, este estudio ha demostrado una asociación significativa entre endometriosis, incluyendo las formas atípicas, y el carcinoma endometriode y de células claras de ovario, pero no con los otros histológicos de tumores epiteliales de ovario. Los tumores epiteliales de ovario también estuvieron asociados con el carcinoma de endometrio y de mama, particularmente con el tipo endometriode y con el mucinoso, respectivamente.

Casos especiales:

119376. Tras 6 años atribuyendo su patología (tras una laparotomía a los 27 años) a EIP crónica con posterior hidronefrosis izquierda, ha sido precisa la histerectomía total con doble anexectomía (33 años, sin hijos), y el diagnóstico ha sido de endometriosis ovárica bilateral e infiltrante profunda, adenomiosis universal y endometriosis sigmoidea con tumoración intraluminal que ha sido dejada in situ.

318754. 33 años, raza negra. Ascitis hemorrágica recurrente (5 litros), superficie interna sangrante o menstruante, interpretada como pseudocápsula, y luego de la histopatología diagnosticada como endometriosis (endometrioma gigante) (y aparte, miomas).

FIN