

Artículo de revisión

Postmenopausia y endometriosis: coexistencia complicada.

Rafael de Gracia Ruiz*

Palabras clave:

Postmenopausia, endometriosis, anexectomía bilateral, terapia de reemplazo hormonal, hormonas combinadas continuas, tibolona.

**Médico funcionario del Servicio de Ginecología del Hospital Santo Tomás I*

Correspondencia a: rafaeldegracia@hotmail.com

Resumen

A pesar de que la endometriosis activa durante la postmenopausia es infrecuente, algunas veces nos enfrentamos a casos en los que por alguna razón una mujer con antecedente de endometriosis ha sido anexectomizada tempranamente o bien llega a esta de manera natural. En cualquiera de estas situaciones, de igual manera que manejamos al climaterio fisiológico sin otras anomalías conexas, debemos ofrecer los beneficios de la atención ginecológica integral, en cuyo caso nos enfrentaríamos también al riesgo de reactivar o empeorar la endometriosis al emplear la terapia de reemplazo hormonal (TRH). En virtud de este dilema, revisamos algunos planteamientos de los expertos.

El climaterio corresponde al período en el que la dotación folicular comienza a agotarse y, por lo tanto, ocurre paulatinamente el cese de la producción cíclica de esteroides y péptidos ováricos, determinando el paso del estado reproductivo al no reproductivo [1]. Esto suele ocasionar un cuadro sindrómico inicial, en el que predominan irregularidades menstruales, síntomas vasomotores y cambios anímicos, mientras que más adelante lo hacen ciertas alteraciones más complicadas de tipo mucocutáneas, óseas y metabólicas.

La menopausia se reconoce después de doce meses consecutivos de amenorrea. Es decir, solamente en forma retrospectiva, un año o más después del evento. El término, aunque corresponde a una condición conocida desde tiempo inmemorial, fue acuñado por el médico francés Charles de Gardanne en 1821 [2,3].

El momento de la menopausia está contenido dentro de la perimenopausia. Esta es la etapa en la que comienzan los cambios neuroendocrinos previos a la menopausia y hasta el primer año siguiente a ésta. El período perimenopáusico previo al año siguiente de la última menstruación se denomina transición menopáusica; en éste suele ser muy frecuente el aumento de la

variabilidad en la duración de los ciclos menstruales, aumento gradual de las gonadotropinas, secreción variable de esteroides sexuales y disminución de la fertilidad (ciclos anovulatorios), siendo su duración de dos a cinco años [2].

El período posterior al año siguiente a la última menstruación, se denomina postmenopausia. Se caracteriza por un marcado aumento de la FSH y caída de los niveles de estrógenos, alcanzando ambos sus valores finales hacia los tres años posteriores de haberse dado la menopausia. Su contraparte es la premenopausia, la cual se extiende desde la menarquia hasta la menopausia propiamente dicha, es decir, todo el período reproductivo de la mujer [2].

Toda mujer entre la 4ª y la 5ª década de vida, invariablemente cursará con el síndrome climatérico en mayor o menor grado. Según las últimas cifras oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Censo, la población panameña estimada para el 2011 era de 3,723,821, de lo cual 1,852,072 eran mujeres, 24% de las cuales eran mayores de cuarenta años [4]. Se estima que la edad en que se alcanza la menopausia entre los 43.8 y 53 años, con una media de 48.6 años [5].

R M P

2013; Volumen 33(1):50-55.

Todas aquellas que la alcancen, invariablemente cursaran con algún grado de compromiso, sea simplemente sintomático (ánimico, vasomotor), cognitivo (disminución de la memoria o capacidad de concentración) o metabólico (osteoporosis, hiperlipemia), así como la aparición o empeoramiento de otras condiciones (disminución de la libido, problemas urinarios, osteoartritis, diabetes, hipertensión arterial), frente a los que toca al equipo de salud proponer las mejores y más accesibles alternativas de manejo integral [6].

El cese de la función ovárica tiene como principal factor relacionado el antecedente heredofamiliar (edad de la menopausia en la madre o abuela de la paciente). Los principales factores predisponentes son el consumo de tabaco, alcohol y cafeína, así como la exposición a quimioterapia o radiación. Otros factores menos frecuentes son la ooforectomía quirúrgica y la menopausia precoz [7].

El diagnóstico básicamente obedece a la identificación clínica del cuadro, aunque no es difícil determinarla por laboratorio, en base a los niveles séricos de estrógenos (<30pg/ml) o altos de FSH (>25UI/ml) [8].

El manejo del síndrome climatérico y la postmenopausia se fundamenta en la reposición hormonal. Siendo la primera elección la administración de estrógenos solos o con progesterona, para mujeres sin útero o con útero, respectivamente.

Como alternativas, existen productos como los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM: compuestos muy parecidos a las hormonas, tienen afinidad por los receptores para estrógenos, aunque al mismo tiempo presentan propiedades estrogénicas y antiestrogénicas) y la tibolona (compuesto cuyos metabolitos poseen propiedades estrogénicas, progestágenas y adrogénicas).

También es posible coadyuvar el manejo del climatérico con suplementos de calcio/vitamina D o sustancias como la calcitonina y los bifosfonatos, que participan en el aporte efectivo del calcio en los procesos de formación de hueso; otras veces podrían emplearse como coadyuvantes antidepressivos, ansiolíticos, reconstituyentes y multivitamínicos. Es destacable que, como base para cualquiera de los regímenes anteriores, se aplica la alimentación saludable y balanceada, así como ejercicio físico moderado [8,9].

La endometriosis es una patología apenas conocida, descrita en 1860 por el patólogo austriaco Karl von Rokitansky. El término proviene de la palabra "endometrio", que es el tejido que reviste el útero. Consiste en la

aparición y crecimiento de glándulas y/o estroma endometrial fuera del útero, ya sea en el peritoneo parietal/visceral, ovarios, ligamentos, vejiga e intestinos, a veces en la pared abdominal y periné/vagina, muy raras veces en la mucosa nasal o en los pulmones. Es estrógeno dependiente. Se estima que entre 10-12% de las mujeres en edad reproductiva la tienen.

En Panamá, el grupo de edad más afectado es el de 25 a 34 años; siendo la endometriosis nodular la más común, seguida por la endometriosis uterina, luego la de las trompas de Falopio, peritoneo pélvico, tabique rectovaginal, vagina y ovario [10].

El origen de la endometriosis se trata de explicar por alguna de las siguientes teorías: metaplasia celómica (Meyer 1919, propone que la endometriosis se origina en las células de la membrana celómica por un proceso de inducción metaplásica; embriológicamente, el epitelio celómico surge de una capa de células epiteliales del conducto mülleriano, que también se diferencia en epitelio pleural y peritoneal y en células de la superficie de los ovarios, hecho que puede explicar las localizaciones inusuales de la endometriosis); restos embrionarios (Von Recklinghausen 1896, basada en la presencia de restos del conducto de Wolff en el ligamento ancho, vagina y cérvix, lo que podría dar lugar a la endometriosis; la presencia de estos restos puede explicar la existencia de endometrio ectópico; de igual manera, áreas adyacentes al sistema mülleriano permitirían que sus células se transformen en endometrio funcionante; sin embargo, estos hallazgos no se han encontrado en el resto de la pelvis o en la cavidad torácica); diseminación linfática/vascular (Halban 1924, propone la diseminación linfática y hematológica de las células endometriales a través de la membrana basal de los vasos sanguíneos y linfáticos a manera de microémbolos, que serían capaces de provocar el desarrollo de la enfermedad en lugares a distancia); implantación (Sampson 1927, sugiere que el fluido menstrual con fragmentos de endometrio pasa a través de las trompas de Falopio alcanzando la cavidad peritoneal, en lo que conocemos como menstruación retrógrada; este endometrio posteriormente se implanta en la superficie peritoneal y en los órganos pélvico-abdominales); trasplante iatrogénico (Ridley 1968, propone experimentalmente el trasplante iatrogénico en primates subhumanos, sugerido en mujeres luego del hallazgo de tejido endometrial en algunas cicatrices quirúrgicas; sin embargo, como la mayoría de las mujeres con endometriosis no han experimentado cirugía uterina anterior, se descarta el trasplante como causa importante de la enfermedad, aunque no es de extrañar que a veces se encuentren implantes endometriósicos en zonas cicatriciales, sin otra explicación); existen otras propuestas teóricas (genética, epigenética, inmunológica, etc.) que tratan de explicar

el surgimiento y propagación de la endometriosis, pero ninguna abarca por completo y a satisfacción todo el espectro de la génesis de esta patología [11,12].

En la paciente con endometriosis, el cuadro clínico no necesariamente abarca todo la gama de signos y síntomas, ni la magnitud de los hallazgos pélvico-abdominales es siempre directamente proporcional al nivel de dolor o infertilidad. Los síntomas más comunes son: dolor (90-95%), cuya presentación más característica es la dismenorrea progresiva que no cede a la toma de anticonceptivos orales o que se controla con dificultad con el uso de analgésicos (otras veces también ocurre dispareunia); alteraciones menstruales (60-65%), la menarquia se adelanta, los ciclos son cortos y con sangrado abundante, e infertilidad (40-45%), ciclos anovulatorios, elevación excesiva de LH con retraso en el aumento de progesterona, alteraciones inmunitarias, obstrucción tubárica, etc. Entre otros datos clínicos se presentan aumento de la sensibilidad pélvica, presencia de un útero fijo en retroversoflexión, ligamentos uterosacros dolorosos al tacto u ovarios agrandados. El diagnóstico es más certero cuando el examen físico se realiza durante la menstruación, si se encuentran nódulos en los ligamentos uterosacros o en el fondo de saco de Douglas; sin embargo, el examen físico también podría ser aparentemente normal [10]. Indudablemente, el estándar de oro para el diagnóstico es la comprobación histopatológica mediante biopsia representativa, aunque muchas veces solamente basta con la visualización directa de la lesión.

No existe curación para la endometriosis, a pesar que muchas veces puede controlarse satisfactoriamente con medicamentos y en ocasiones con algo de ayuda quirúrgica, lo que dependerá básicamente del objetivo que tenga la paciente. En casos poco complicados, especialmente en mujeres núbiles o que no desean embarazo, bien podrían controlarse inicialmente con antiinflamatorios no esteroideos u hormonas. Dentro de las hormonas se destacan los anticonceptivos combinados o los progestágenos solos (particularmente el dienogest, que en estos momentos es el único progestágeno oficialmente aprobado por la FDA –Food and Drugs Administration- para uso en endometriosis). De no resultar estos esquemas iniciales o en casos más complicados, puede emplearse análogos de las hormonas liberadoras de gonadotropinas –GnRH- (compuestos similares a las sustancias liberadoras de gonadotropinas, con gran afinidad por el receptor de GnRH de la hipófisis, que lo ocupan fácilmente impidiendo la acción de la GnRH natural; los análogos, tanto agonistas como antagonistas, producen la inhibición del eje hipófiso-gonadal produciendo el bloqueo de la secreción de LH, FSH y por ende de las hormonas sexuales; usualmente se emplean más los análogos agonistas que los antagonistas, estos últimos

tienen el inconveniente de liberar incontrolablemente histamina y sus derivados, produciendo peores efectos secundarios que los primeros); danazol (esteroide sintético que deriva de la etinilttestosterona, que produce atrofia del tejido endometrial ectópico, aliviando los síntomas de inmediato, tiene propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas; trabaja reduciendo la producción de estrógenos al influir sobre la pituitaria y disminuir la secreción de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante, también reduce de forma significativa los niveles de IgG, IgM, IgA, anticuerpos antifosfolípidos y anti-IgG en los pacientes con endometriosis, lo que sugiere un nuevo mecanismo para la regresión de la enfermedad) y gestrinona (antiprogéstágeno, con ligera acción antiestrogénica y androgénica; suprime la esteroidogénesis ovárica, inhibiendo el desarrollo folicular y la ovulación; es capaz de inducir la regresión de focos de endometriosis como consecuencia del efecto antiprogéstágeno). Vale la pena mencionar los inhibidores de la aromatasa (la aromatasa es una enzima que interviene en la síntesis de estrógenos, mientras que sus inhibidores, aunque son medicamentos usados primordialmente en el tratamiento de cáncer de mama y ovario en mujeres posmenopáusicas, tienen la propiedad de bloquear la síntesis estrogénica a nivel del tejido graso periférico; el inhibidor de la aromatasa reduce el dolor en las mujeres con endometriosis severas y que no responden a las terapias tradicionales; sin embargo, por ahora y a pesar que en los ensayos parecen reducir la inflamación y el crecimiento de la endometriosis, su uso sigue siendo experimental). En los casos en los que se requiera cirugía, el abordaje terapéutico coadyuvante puede hacerse mediante laparotomía o laparoscopia, ya sea para liberar adherencias, extirpar lesiones de la manera más amplia posible o fulgurar a cabalidad puntos endometriósicos [13-17].

La coexistencia de la endometriosis y la postmenopausia es infrecuente (2-5%). A toda mujer con endometriosis que alcance la menopausia, si no tiene contraindicaciones absolutas, debe ofrecérsele el beneficio de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Aunque también podemos enfrentarnos a casos más complicados, como en aquellas mujeres menores de 40 años a las que inducimos a la menopausia, por causa de noxas que inevitablemente requieran anexectomía bilateral como parte de su tratamiento (cuadro 1).

Tabla 1 Mujeres menores de 50 años con endometriosis, más otra noxa, que fueron anexectomizadas bilateralmente, en el Servicio de Ginecología del Hospital Santo Tomás, en Panamá, 2005-2011. Se elimina el título en negrita en el cuadro.

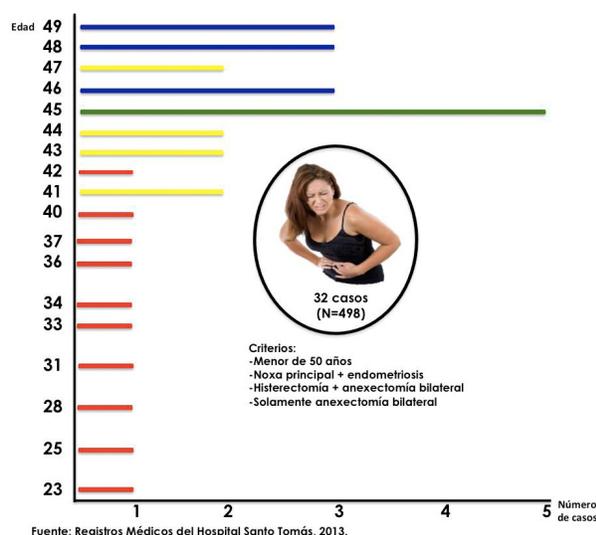
Experimentalmente, en animales de laboratorio, se ha visto que cualquier forma de TRH que implique

el uso de estrógenos provoca recurrencia de focos endometriósicos, aunque el riesgo es notablemente mayor en los grupos con estrógenos solos que combinados con progestágenos [18].

Otros estudios, documentan que el uso de la TRH al parecer aumenta el riesgo de recurrencia de la endometriosis, especialmente en los casos graves y en pacientes obesas. Los estrógenos sin oposición parecen tener un riesgo más alto que las preparaciones combinadas con progesterona. El retraso en el inicio del manejo hormonal luego de la anexo histerectomía no demuestra ningún beneficio. Por lo que luego de una cirugía radical por endometriosis severa, a menudo las mujeres tienen mucho que ganar con la TRH, especialmente en los primeros años; ya sea en términos de control de síntomas climatéricos, prevención de la atrofia urogenital, pérdida de la libido y la protección ósea, así como el papel teórico en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la menopausia temprana, aunque todo esto sigue sin comprobarse de manera contundente. En cuanto al esquema de manejo, aunque no hay evidencia firme, las preparaciones combinadas continuas de estrógeno/progesterona o la tibolona parecen ser las mejores opciones [19].

Un meta-análisis de Cochrane, muestra la tendencia a menos dolor, menos recurrencia de focos endometriósicos y menos riesgo de reintervenciones en los casos mujeres manejadas con placebo, que con preparaciones combinadas cíclicas de estrógeno/progesterona, igualmente que entre placebo y el uso de tibolona. Aún así, las mujeres tratadas con tibolona tuvieron menos inconvenientes que las manejadas con estrógeno/progesterona.

Tabla N°1. Mujeres menores de 50 años con endometriosis, más otra noxa, que fueron aneختomizadas bilateralmente, en el Servicio de Ginecología del Hospital Santo Tomás, en Panamá, 2005-2011.



Es claro que el uso de la TRH en mujeres con endometriosis que alcancen la menopausia o en la menopausia postquirúrgica, pueda derivar en dolor y recurrencia de las lesiones. A pesar de todo ello, el riesgo es bajo, lo que presenta la posibilidad de terapia de reemplazo hormonal como algo razonable. Sin embargo, en este análisis también se determinó que los peores resultados se encontraron en los casos que tuvieron el antecedente de lesiones endometriósicas peritoneales mayores de 3 cm o bien cuando la cirugía cito reductora por endometriosis fue incompleta. Al final, se concluye que el uso de TRH es una opción controvertida, pero si está indicada, debe ser estrechamente monitorizada [20].

La Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS), luego de revisar datos de la literatura mundial y llevar a cabo un foro de discusiones entre expertos, concluyeron que los datos relativos a los regímenes de terapia hormonal en mujeres con endometriosis son limitados. Sin embargo, en caso de requerirse, puede ser más seguro emplear las terapias hormonales continuas combinadas de estrógeno/progesterona o tibolona, en mujeres histerectomizadas o no histerectomizadas, ya que a pesar de todo el riesgo de recurrencia es reducido. Reafirman que este riesgo de recurrencia con TRH es probablemente mayor en las mujeres con enfermedad residual después de la cirugía. También sostienen que a las mujeres que no quieren estrógeno o en las que no es aconsejable, se les debe ofrecer tratamiento farmacológico alternativo para los síntomas climatéricos o para la protección del esqueleto, si está indicado. Los preparados de plantas se deben evitar ya que su eficacia es incierta; además, algunos de estos pueden contener compuestos “estrogénicos” no controlables [21].

Particularmente, estudios escandinavos concuerdan con lo expresado por el EMAS, agregando que el riesgo de transformación maligna de la endometriosis antes de la menopausia es de alrededor de 1% y que las pacientes con endometriosis tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario y otros tumores malignos. Aunque se carece de evidencia sólida, el riesgo de transformación maligna parece ser menor con el uso preparaciones combinadas de estrógeno/progesterona que con estrógeno sin oposición. Por lo tanto, la terapia de reemplazo hormonal preferiblemente se debe reservar para los pacientes con trastornos climatéricos severos y, si está indicado, utilizarse terapia continua combinada, aún en mujeres sin útero [22].

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), luego de una revisión completa y comprobación del nivel de evidencia de los datos, determinó en el 2010 [23] las siguiente recomendaciones:

- Durante el manejo quirúrgico cito reductor, la escisión de los endometriomas es superior al drenaje simple y/o ablación de la pared del quiste. (Recomendación Nivel A)

- A largo plazo, el uso de anticonceptivos orales combinados es eficaz en la reducción de la recurrencia del endometrioma, así como una reducción en la frecuencia y gravedad de dismenorrea. La terapia hormonal con estrógeno no está contraindicada después de la histerectomía o la anexohisterectomía. En pacientes con ovarios normales que requieran histerectomía con la preservación de estos, la eliminación de las lesiones endometriósicas deben ser considerada. (Recomendación Nivel B)

- El uso de anticonceptivos orales combinados continuos (que contengan dienogest) tiene mejores resultados que otros preparados./ El uso de estrógeno/progesterona continuos (a pesar de no tener útero) son mejor alternativa que los estrógenos solos./ Una muy buena alternativa es usar tibolona. (Recomendación Nivel C)

DISCUSIÓN

Aunque poco probable, no es imposible que una mujer con endometriosis alcance la edad de la menopausia. Mucho más preocupante es que una mujer joven, con endometriosis activa, requiera ser anexectomizada bila-

teralmente. Ante estos hechos, debemos tener claro que, además de todos los riesgos inherentes al uso de la TRH, la decisión de administrarla se torna más complicada con la presencia de endometriosis.

Entre las opciones farmacológicas de manejo, al parecer, el uso de la terapia combinada continua (v.gr. estradiol y progesterona micronizada) podría ser la primera elección en casos de mujeres postmenopáusicas con endometriosis, con o sin útero. Mientras que la tibolona sería una segunda elección razonable.

Debemos tener presente la posibilidad que la mujer no desee, o no califique, para el uso de hormonas, razón por la que entonces debe ofrecérsele terapias alternativas (v.gr. ansiolíticos, calcio/vitamina D, bifosfonatos, hipolipemiantes, etc.). Vale resaltar que por lo impreciso de los resultados, el uso de terapias naturistas o fitoestrógenos no debe recomendarse.

Aunque todavía no se tiene la última palabra al respecto, la evidencia sugiere que la coexistencia de endometriosis y postmenopausia no impide administrar TRH, siempre que no existan contraindicaciones para ello. Esto se efectuará manteniendo todo el tiempo la supervisión apropiada, así como una disposición diligente y oportuna para maniobrar certeramente en el control de cualquier inconveniente que se presente. Al final del camino, como todo en medicina, debemos optar por que el beneficio sea superior al riesgo.

Key words:

Postmenopause, endometriosis, castration, hormone replacement therapy, tibolona.

Abstract

Although active endometriosis is infrequent in postmenopausal women, on occasions we are faced with women with endometriosis who for one or another reason have undergone castration during their reproductive years, or who have undergone natural menopause at the expected time. In either of these cases we should consider offering the same management offered to menopausal women who do not have coexisting disease, even at risk of reactivating or worsening endometriosis by offering hormone replacement therapy (HRT). Because of this dilemma, we are reviewing the recommendation of experts on this issue.

REFERENCIAS

- [1] Diccionario terminológico de ciencias médicas. 11^a ed. Barcelona: Salvat Editores 1981. Climaterio; p. 204.
- [2] http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Ginecologia/Gin-36%20Conceptos%20Basicos%20de%20Climaterio_v0-11.pdf
- [3] http://books.google.com.pa/books?id=21yBeWYA-W2gC&pg=PA251&1pg=PA251&dq=acuño+-termino+de+menopausia&source=bl&ots=g-Zg6MFx44S&sig=aaqtl5RvPhXPwPuyMu4Q-j3sJ94&hl=es&sa=X&ei=AbqiUdimBvG10AHbgoHYCW&redir_esc=y#v=onepage&q=acuño%20termino%20de%20menopausia&f=false
- [4] <http://www.contraloria.gob.pa/inec/archivos/P4731211-01.pdf>
- [5] Blumel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, et al. Menopause. July/August 2006 -

- Volume 13 - Issue 4 - pp 706-712.
- [6] Internet: http://www.acog.org/For_Patients/Search_Patient_Education_Pamphlets_SpanishFiles_Los_anos_de_la_menopausia
- [7] Shifren JL, Schiff I. Menopausia. En Berek JS, editor. Ginecología de Novak. 14ª ed. Stanford: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1357-92.
- [8] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000894.htm>
- [9] <http://www.acog.org/For%20Patients/Search%20Patient%20Education%20Pamphlets%20%20Spanish/Files/Los%20anos%20de%20la%20menopausia.aspx>
- [10] <http://www.endometriosis.com.es/la-endometriosis/>
- [11] García Manero M, Olartecoechea B, Royo Manero P, Aubá M, López G. Rev Med Univ Navarra/Vol 53, No 2, 2009, 4-7.
- [12] <http://www.monografias.com/trabajos82/endometrosis/endometrosis2.shtml>
- [13] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000915.htm>
- [14] Cruz JC, Ramos RA, Vital VS. Rev Mex Med Rep 2010; 3(2): 63-68.
- [15] http://my.clevelandclinic.org/es_/disorders/endometriosis/hic_surgical_treatment_for_endometriosis.aspx
- [16] <http://www.salud.es/principio/gestrona>
- [17] Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A et al. Reprod Biol Endocrinol. 2011 Jun 21;9:90. doi: 10.1186/1477-7827-9-90.
- [18] Schor E, Baracat EC, Simões MJ, de Freitas V, Giannotti Filho O, de Lima GR. Clin Exp Obstet Gynecol. 1999;26(3-4):158-61.
- [19] Soliman NF, Hillard TC. Climateric. 2006 Oct; 9(5):325-35.
- [20] Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21(1):CD005997. doi:10.1002/ 14651858. CD005997.pub2.
- [21] Moen MH, Rees M, Brincat M et al. European Menopause and Andropause Society. Maturitas. 2010 Sep;67(1):94-7. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04018.
- [22] Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007 Oct;86(10):1158-64.
- [23] ACOG. Management of endometriosis. Practice Bulletin. July 2010. Number 114.