



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN

El tratamiento hormonal es imperativo para todas las pacientes: lo antes posible y siempre



M.Á. Martínez-Zamora*

Servicio de Ginecología, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Facultat de Medicina-Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 17 de febrero de 2023; aceptado el 19 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 5 de abril de 2023

PALABRAS CLAVE

Endometriosis;
Tratamiento
hormonal;
Anticoncepción;
Estroprogestágenos;
Progestágenos;
Tratamiento médico

Resumen La endometriosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica sistémica benigna y hormonodependiente que afecta aproximadamente a un 10% de las mujeres en edad fértil. Parece que cambios innatos o adquiridos de la capacidad del endometrio para implantar, invadir y crecer en un ambiente inflamatorio con dependencia estrogénica, así como la resistencia a la progesterona son características fundamentales para la aparición y desarrollo de la endometriosis. No existe, por el momento, ningún tratamiento óptimo que consiga alcanzar los cuatro objetivos básicos del tratamiento de la endometriosis: suprimir los síntomas, restaurar la fertilidad, eliminar la endometriosis visible, y evitar la progresión de la enfermedad. Puesto que la enfermedad se considera crónica, el tratamiento médico administrado, hasta la llegada de la menopausia o de una gestación, debe ser de larga duración, efectivo y seguro. Así pues, sus objetivos reales serán la reducción o eliminación de los síntomas y/o mejoría de la fertilidad. Dadas las limitaciones y riesgos de las cirugías, el tratamiento de primera elección en la actualidad es el hormonal. Este debe individualizarse en función de la edad, paridad, deseo genésico, síntomas asociados, antecedentes patológicos y preferencias de la paciente. De forma global, existen dos tipos de tratamientos de primera elección: los estroprogestágenos en regímenes extendidos o continuos y algunos progestágenos en diferentes vías de administración (dienogest, acetato de noretisterona o desogestrel por vía oral, así como el dispositivo intrauterino de levonorgestrel de alta dosis). Los diferentes tratamientos y sus pros y contras se exponen en el artículo.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mazamora@clinic.cat

KEYWORDS

Endometriosis;
Hormonal treatment;
Contraception;
Estroprogestins;
Progestins;
Medical treatment

Hormone treatment is imperative for all patients: As soon as possible and always

Abstract Endometriosis is nowadays considered an inflammatory chronic benign disease that responds to hormone manipulation and affects up to 10% of women in fertile age. It seems that innate or acquired changes in the endometrium ability to implant, invade and grow in an inflammatory milieu with estrogenic dependence and progesterone resistance are the responsible for new endometriosis implants and contribute to perpetuate the illness. There is, at the moment, no optimal known treatment that achieves the four basic objectives for the treatment of endometriosis: treat the symptoms, improve fertility, eliminate endometrial implants, and avoid illness progression. As is now considered a chronic condition, the prescribed medical treatment, until the patient arrives to the physiological menopause status or gets pregnant, must be considered in the long term, and must be effective and safe. Therefore, the realistic objectives of the treatment are the reduction or abolishment of symptoms and/or improve fertility. As a consequence of the limitations and risks of endometriosis surgeries, the first-line treatment is hormonal. This must be individualized according to age, parity, pregnancy desire, associated symptoms, other illnesses and patients preferences. Globally, there are two main types of first-line hormonal treatments: estroprogestins in extended or continuous regimens and some progestins in different routes of administration (dienogest, norethisterone acetate or desogestrel orally, and levonorgestrel high-dose intrauterine device). The different hormonal treatments and their pros and cons are explained in the manuscript.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La endometriosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica sistémica benigna muy frecuente, de causa desconocida. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma) funcionalmente activo y que responde al estímulo hormonal, fuera de la cavidad uterina que es capaz de crecer y producir una reacción inflamatoria crónica¹⁻².

Es difícil establecer con exactitud la prevalencia de la endometriosis. Las tasas comunicadas varían extraordinariamente según los grupos de mujeres estudiadas y el método empleado para efectuar el diagnóstico³. Se estima que la endometriosis afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva, aunque si se considera de forma aislada a pacientes con dolor pélvico las cifras oscilan entre el 40-60%, mientras que entre las pacientes que presentan subfertilidad el porcentaje de endometriosis alcanza el 20-40%. La incidencia máxima se observa entre los 30 y los 45 años de edad.

Existen tres tipos diferenciados de endometriosis según la localización²: la endometriosis peritoneal que son focos de endometriosis que afectan la superficie del peritoneo de predominio pélvico, los quistes de endometriosis o endometriomas ováricos, también llamados «quistes de chocolate», y la endometriosis profunda, que se define como lesiones que infiltran más de 5 mm el tejido retroperitoneal que afecta a los órganos subyacentes: intestino, uréteres, vejiga y nódulos en el espacio rectovaginal.

La endometriosis puede localizarse en el útero, ovarios, trompas, cuello uterino, vagina, vulva y perineo, es decir, en todo el aparato genital. Puede también localizarse fuera del aparato genital, en cualquier localización de la pelvis como el peritoneo uterino, ligamentos anchos, ligamentos

uterosacros, ligamentos redondos, fondo de saco vesicouterino, el tabique rectovaginal, e incluso en lugares alejados del aparato genital (intestino, ombligo, vejiga, cicatrices de laparotomías, laparoscopias o episiotomías, pulmón, pleura y extremidades)¹⁻³.

Desde que se realizó la descripción clínica inicial de la endometriosis en el siglo XVII y en el contexto de la alta prevalencia de la enfermedad, se han realizado múltiples esfuerzos para elucidar los mecanismos que conllevan a esta enfermedad⁴. Aunque no hay ninguna teoría patogénica que pueda explicar todas las formas de endometriosis, la teoría de la menstruación retrógrada es la que se ha aceptado mayormente para explicar la diseminación de las células endometriales⁵. No obstante, hoy en día se cree que la endometriosis peritoneal, la ovárica y la endometriosis profunda podrían ser tres entidades diferentes con patogénesis diferentes. El factor o factores exactos que orquestan la supervivencia y posterior implantación del endometrio ectópico continúa siendo un misterio. No obstante, parece que cambios innatos o adquiridos de la capacidad del endometrio para implantar, invadir y crecer en un ambiente inflamatorio con dependencia estrogénica, así como la resistencia a la progesterona son características fundamentales para la aparición y desarrollo de la endometriosis^{3,6,7}.

Aunque algunas pacientes están asintomáticas, habitualmente la endometriosis produce dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, disquencia u otros síntomas de dolor y/o esterilidad asociada. Las pacientes a menudo también refieren problemas relacionados con la esfera sexual y alteraciones de la salud mental¹⁻². Todos estos síntomas conllevan un impacto negativo en su calidad de vida así como en sus relaciones personales, productividad académica y laboral y ello conlleva unos costes económicos y sociales relevantes en estas mujeres¹⁻².

Fundamentos actuales del tratamiento de la endometriosis

Las pacientes con endometriosis pueden ser tratadas mediante tratamiento quirúrgico y/o médico¹⁻². El tratamiento quirúrgico ha demostrado ser eficaz para tratar el dolor aunque la mejoría suele ser de corta duración si no se asocia un tratamiento médico hormonal posterior a la cirugía. Además, el tratamiento quirúrgico se asocia al riesgo de complicaciones quirúrgicas no despreciables, como la lesión de órganos vecinos o disfunción de los mismos por denervación, riesgo de hemorragia o empeoramiento del dolor pélvico tras la cirugía⁸. Por otro lado, dado que la aparición y la persistencia de la enfermedad se asocia a un componente de riesgo genético inherente a cada paciente, la recidiva de las lesiones es muy frecuente tras una cirugía. Además, actualmente se conoce que la cirugía, especialmente la cirugía repetida, sobre la endometriosis ovárica puede producir una disminución de la reserva ovárica con el impacto de la fertilidad consecuente⁸. Por todo ello, el papel de la cirugía se ha ido restringiendo e individualizando de forma creciente en los últimos años. Paralelamente, el conocimiento y recomendación de los diferentes tratamientos hormonales de la endometriosis se ha incrementado exponencialmente y actualmente se consideran el tratamiento de primera línea en la mayor parte de los pacientes⁸⁻¹⁰. Este tratamiento permite el buen control de los síntomas, evitar cirugías innecesarias o planificar el mejor momento para realizar una cirugía o un tratamiento de reproducción asistida. No obstante, existen indicaciones absolutas de la cirugía como la duda radiológica sobre posibles lesiones malignas que requieren de cirugía y estudio anatomopatológico, endometriomas de gran volumen, la estenosis ureteral y la endometriosis intestinal con síntomas obstructivos^{1,8-10}.

Desde hace muchos años es bien conocido que la endometriosis es una enfermedad hormonodependiente y esto se ha apoyado por evidencias moleculares múltiples¹¹⁻¹². Un hallazgo contundente diferencial del endometrio ectópico respecto al eutópico es el incremento en la expresión de enzima aromatasa y un descenso de expresión del 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2¹¹⁻¹². La consecuencia global de este patrón de expresión diferencial supone un incremento marcado de la concentración biodisponible local de estradiol. El estradiol estimula la producción de prostaglandina E2, lo que estimula la actividad de la aromatasa. Estos hallazgos apoyan la capacidad de los implantes de endometriosis de sintetizar estradiol y la respuesta a los tratamientos que promueven el microambiente hipoestrogénico peritoneal. Además de la dependencia estrogénica, hay cada vez más evidencias que apoyan que hay una cierta resistencia a la progesterona en la patofisiología de la endometriosis¹¹⁻¹². Las lesiones endometrióticas presentan una reducción de la expresión de los receptores de progesterona comparado con el endometrio eutópico y una ausencia de receptor-B de progesterona. Una transición incompleta del endometrio de fase proliferativa a secretora comporta una fácil implantación y supervivencia del endometrio refluído¹¹⁻¹².

Opciones del tratamiento médico y por qué debe indicarse «siempre que sea posible y cuanto antes mejor»

No existe, por el momento, ningún tratamiento óptimo que consiga alcanzar los cuatro objetivos básicos del tratamiento de la endometriosis: suprimir los síntomas (algias pélvicas, dismenorrea severa, etcétera), restaurar la fertilidad, eliminar la endometriosis visible, y evitar la progresión de la enfermedad. Puesto que la enfermedad se considera crónica, el tratamiento médico administrado, hasta la llegada de la menopausia o de una gestación, debe ser efectivo y seguro¹³⁻¹⁵. Así pues, sus objetivos reales serán la reducción o eliminación de los síntomas y/o mejoría de la fertilidad.

Como ya se ha comentado previamente, el tratamiento médico y/o quirúrgico debe individualizarse, teniendo en cuenta tanto las manifestaciones clínicas en su totalidad y su severidad como los efectos secundarios del tratamiento, la edad, la extensión y localización de la enfermedad, la duración de la infertilidad, el deseo reproductivo de la pareja, los efectos adversos de la medicación, los antecedentes quirúrgicos y la opinión de la mujer¹³⁻¹⁵.

Aunque la endometriosis se considera un proceso endocrinológico, ya que puede manipularse hormonalmente, en realidad también se trata de una enfermedad multifactorial y no solo endocrinológica. Lo que pueden conseguir los tratamientos médicos hormonales de la endometriosis es frenar de manera transitoria la progresión de la enfermedad y controlar los síntomas, sin que exista evidencia clara sobre qué fármaco es superior a otro en cuanto a la reducción de la extensión de las lesiones, mejoría del dolor, o disminución de las recidivas tras el cese del tratamiento. Por tanto, hay que tener en cuenta que la endometriosis se considera una enfermedad crónica y, todo tratamiento farmacológico debe considerarse como un tratamiento a largo plazo con el objetivo de maximizar el uso del tratamiento médico y evitar las intervenciones quirúrgicas únicas o repetidas¹⁶⁻¹⁸.

Los tratamientos hormonales de la endometriosis tienen, pues, a pesar de sus limitaciones, el objetivo de disminuir la cantidad y frecuencia de flujo menstrual, inducir una anovulación, inhibir el eje hipotálamo-hipofisario o inducir un hipoestrogenismo. Esto va a comportar una reducción de la inflamación y progresión de las lesiones, aunque, tal como se ha comentado previamente, no pretende eliminar las lesiones completamente. Este efecto va a producir una ausencia o reducción de dismenorrea y/o disminuir la intensidad y frecuencia del resto de síntomas de dolor (tabla 1). Consecuentemente la paciente reportará un descenso del requerimiento de analgésicos, disminución de las consultas en urgencias y de forma asociada una mejoría de la calidad de vida. El tratamiento hormonal tiene también como objetivo evitar cirugías innecesarias con las ventajas colaterales (evita el riesgo de complicaciones quirúrgicas inmediatas o tardías como disfunciones de vaciado, adherencias, etc. y evita cirugías sobre los ovarios y así no se produce una disminución de la reserva ovárica secundaria). El tratamiento hormonal pretende también disminuir el riesgo de recidiva de las lesiones o síntomas en las pacientes que han requerido una cirugía y por ello actualmente se recomienda a todas

Tabla 1 Diez motivos que justifican administrar un tratamiento hormonal a las pacientes con endometriosis «lo antes posible y siempre»

- 1.- Control del dolor
- 2.- Evitar la progresión de la enfermedad
- 3.- Disminuir el tamaño de las lesiones existentes
- 4.- Evitar recidivas del dolor tras una cirugía
- 5.- Evitar recidivas radiológicas tras una cirugía
- 6.- Evitar cirugías innecesarias: - elimina el riesgo de complicaciones intraquirúrgicas, posquirúrgicas inmediatas o tardías
 - Elimina el riesgo de disminución de la reserva ovárica en la cirugía de los endometriomas ováricos
- 7.- Efecto anticonceptivo colateral en pacientes que no desean gestación
- 8.- Efectos beneficiosos añadidos de los diferentes tratamientos según el perfil de la paciente y tipo de tratamiento: control del acné, síndrome premenstrual, migrañas menstruales, evitar la exacerbación de otras patologías con el ciclo menstrual como la epilepsia, esclerosis múltiple, porfiria, etcétera
- 9.- Permite planificar correctamente el momento adecuado de una cirugía como por ejemplo en pacientes que requieren cirugía antes de realizar un tratamiento de fertilidad
- 10.- La anticoncepción con estroprogestágenos disminuye el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colon, y los progestágenos de endometrio

las pacientes que han sido intervenidas (tabla 1). Aunque las lesiones endometrióticas no se consideran lesiones premalignas, las pacientes con endometriosis ovárica presentan un riesgo más elevado de presentar algunos subtipos de cáncer de ovario, como el endometriode y de células claras, respecto la población general¹⁹. Algunos tratamientos como los estroprogestágenos disminuyen el riesgo de presentar un cáncer de ovario en la población general y aún más en las pacientes con endometriosis. También disminuyen el riesgo de cáncer de endometrio, como los progestágenos, y también el cáncer de colon²⁰⁻²¹ (tabla 1). Cabe destacar que los diferentes tratamientos hormonales son anticonceptivos y por tanto pueden ser usados colateralmente con esta finalidad por las pacientes con endometriosis. Además, algunos de ellos pueden aportar efectos beneficiosos secundarios fuera de la esfera ginecológica, como el control del acné, de las migrañas menstruales o el control de la exacerbación de otras patologías con el ciclo menstrual como la epilepsia, porfiria, esclerosis múltiple, etcétera²⁰⁻²² (tabla 1).

De forma global, existen dos tipos de tratamientos de primera elección^{12,23,24}: los estroprogestágenos o anticoncepción hormonal combinada (especialmente la monofásica con estrógenos a dosis media y administrada en regímenes extendidos o continuos) y algunos progestágenos en diferentes vías de administración (dienogest, acetato de noretisterona o desogestrel por vía oral, así como el dispositivo intrauterino de levonorgestrel de alta dosis). Estos tratamientos se consideran de primera elección porque en general son bien tolerados, están financiados por el sistema de salud y son eficaces para el tratamiento de la enfermedad. En cambio se consideran fármacos de segunda elección los análogos de la GnRH y algunos progestágenos, como el acetato de medroxiprogesterona depot, que son eficaces para el control de la enfermedad pero presentan más efectos secundarios (tabla 2). Estos tratamientos, que son los que es posible prescribir en nuestro medio en la actualidad, se van a describir a continuación. Se espera que en un futuro muy cercano se dispondrá de otros fármacos hormonales que han demostrado en ensayos clínicos ser útiles para el manejo de la endometriosis.

Tratamiento médico del dolor asociado a la endometriosis

El tratamiento médico del dolor de la endometriosis se basa en el uso de diferentes pautas terapéuticas que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos y terapéuticas hormonales^{1,12,23,24}. Como se ha descrito con anterioridad el tratamiento fundamental es hormonal, al considerarse una enfermedad hormono-dependiente, y deberá individualizarse en función de la edad, paridad, deseo genésico, síntomas asociados, antecedentes patológicos y preferencias de la paciente. Debe considerarse un tratamiento a largo plazo dada la cronicidad de la enfermedad.

Así, mujeres que rechacen el tratamiento hormonal o con contraindicación para el mismo pueden beneficiarse de uso de ibuprofeno (600 mg/ 8 h vía oral) u otros AINE^{1,12,23,24}. Debe tenerse en cuenta que ninguno de estos fármacos carece de contraindicaciones y efectos secundarios, sobre todo gástricos, por lo que es necesario el uso de protectores gástricos de manera concomitante. Otros fármacos analgésicos también pueden utilizarse, ya sea de manera alternativa o concomitante (por ejemplo, paracetamol 1 g/6-8 h vía oral, solo o asociado a codeína 30-60 mg/6-8 h vía oral u otras pautas).

No obstante, el tratamiento médico más eficaz es el hormonal (contraceptivos hormonales combinados [vía oral, transcutánea o vaginal], desogestrel, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, dienogest, desogestrel o análogos del GnRH), habiéndose demostrado que la supresión de la función ovárica durante 6 meses reduce de manera significativa el dolor asociado a la endometriosis, aunque la recurrencia de los síntomas es habitual después de la suspensión del tratamiento²³⁻²⁵. En general, todo tratamiento que genere amenorrea y/o supresión de la ovulación y/o disminución de la frecuencia de menstruación y/o disminución de la cantidad de flujo menstrual va a mejorar los síntomas de dolor asociados a la enfermedad. Ningún tratamiento hormonal ha demostrado ser más efectivo que otro pero su perfil de efectos secundarios es

Tabla 2 Tratamientos hormonales de la endometriosis en nuestro medio sanitario actualmente

- **Primeras líneas de tratamiento:**
- *Anticoncepción hormonal con estroprogestágenos monofásica en cualquier vía de administración (vía oral o con anillo vaginal o parche cutáneo)*
- **Progestágenos:**
 - Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel de alta dosis
 - Dienogest vía oral
 - Acetato de noretisterona vía oral
 - Desogestrel vía oral
- **Segundas líneas de tratamiento:**
- *Análogos de la GnRH intramuscular o intranasal con o sin «add-back therapy»*
- **Otros progestágenos:**
 - Acetato de medroxiprogesterona depot
 - Implante subcutáneo de etonogestrel
 - Otros progestágenos vía oral o por otras vías de administración

diferente, lo que limita su uso a largo plazo y el cumplimiento del tratamiento. De entre los fármacos considerados como primera línea de tratamiento (tabla 2) se encuentran los anticonceptivos hormonales combinados (en cualquiera de sus posologías)²³⁻²⁸. Entre los anticonceptivos orales se prefieren los de dosis media con gestágenos de segunda generación a los más modernos con dosis más bajas de estrógenos. Existe evidencia que demuestra la superioridad de una pauta continua o extendida sobre una pauta en la que los anticonceptivos se tomen de manera cíclica con privaciones mensuales²⁶⁻²⁸. Aunque cualquier pauta es posible y mejor a no realizar tratamiento hormonal alguno, las pautas continuas alargadas trimestrales o semestrales suelen mejorar la calidad de vida de las pacientes al mejorar los síntomas en mayor medida y eliminar la dismenorrea²³⁻²⁹. Estas pautas han demostrado recientemente que producen una regresión de las lesiones endometriósicas, predominantemente los endometriomas ováricos y algunas localizaciones de endometriosis profunda como los focos sobre los ligamentos uterosacros²⁸⁻³⁰. Las vías de administración diferentes de la oral, como los parches y el anillo vaginal, pueden ser igualmente efectivas, aunque no han sido tan ampliamente estudiadas como la vía oral. Cabe destacar que diversos estudios aleatorizados recientes demuestran el beneficio de la anticoncepción hormonal combinada como tratamiento preventivo de las recurrencias tras el tratamiento quirúrgico de los endometriomas ováricos y, por tanto, deberían recomendarse como tratamiento crónico tras la cirugía del endometrioma ovárico u otros tipos de endometriosis mientras la paciente no desee gestación²³⁻²⁸ (tabla 1).

Los progestágenos (acetato de noretisterona, dienogest, desogestrel, el dispositivo intrauterino [DIU] de levonorgestrel de alta dosis o el acetato de medroxiprogesterona) han demostrado también ser efectivos para el dolor pélvico secundario a endometriosis. Aunque hasta hace pocos años los progestágenos se consideraban segundas líneas de tratamiento esto ha cambiado en los últimos años³¹. Esto se debe a la evidencia científica más abundante que apoya su eficacia así como la buena tolerancia, bajo coste y seguridad que permiten ser administrados en pacientes con intolerancias, efectos secundarios o contraindicaciones para el uso de estrógenos. Existen diferentes opciones terapéuticas, dependiendo la elección de la necesidad contraceptiva

de la paciente, el perfil de efectos adversos y las preferencias de la mujer. De esta manera, las pacientes que deseen un tratamiento eficaz, no autoadministrado, de larga duración y con buena eficacia anticonceptiva pueden optar entre el DIU de levonorgestrel de alta dosis o el implante subcutáneo de etonogestrel. Existe mucha evidencia que avala la eficacia y seguridad del DIU de levonorgestrel de alta dosis en pacientes con endometriosis²³⁻²⁸. En cambio, la evidencia sobre el implante subcutáneo es escasa pero sugiere que en pacientes que consiguen amenorrea suele haber un buen control sintomático asociado. Además el DIU de levonorgestrel de alta dosis requiere una única actuación médica en 6-8 años y el implante subcutáneo cada 3 años²¹. Debido a los efectos secundarios, predominantemente androgénicos y de mal control del sangrado uterino, el implante subcutáneo de etonogestrel, se ha considerado un tratamiento de segunda elección en este artículo aunque esto podría ser discutido (tabla 2). El DIU liberador de levonorgestrel de alta dosis ha demostrado ser especialmente útil en casos de recurrencia/persistencia del dolor postoperatorio³². No obstante, hay que tener en cuenta, que el éxito de estos tratamientos suele verse afectado por la eficacia del mismo en ser capaz de inducir una amenorrea u oligomenorrea. Por otro lado, el acetato de noretisterona se considera una primera línea de tratamiento³³ (tabla 2). Es eficaz para controlar las diferentes lesiones y síntomas y se consigue un buen control del sangrado administrando la dosis menor eficaz que induzca amenorrea. A pesar de sus efectos androgénicos, que motivan el abandono en algunas pacientes, como parte de la molécula se transforma en estrógenos, no se produce una disminución de la masa ósea y la tolerancia en dosis de 10 o 5 mg/día suele ser excelente. Cabe destacar, que algunos estudios han demostrado la alta eficacia del acetato de noretisterona en pacientes con endometriosis profunda o dispareunia profunda severa asociada³⁴. Por otro lado, otra primera línea de tratamiento hormonal, dienogest 2 mg/día vía oral, con su alto poder antiproliferativo endometrial, suele controlar adecuadamente y desde el inicio del tratamiento el sangrado genital y el dolor³⁵. Además sus efectos antiandrogénicos añaden una buena adherencia al tratamiento en muchas pacientes. Se considera por ello, una opción de entrada especialmente en pacientes con mala experiencia previa con

estroprogestágenos o que presentan contraindicaciones para los mismos³¹.

El tratamiento con anticonceptivos hormonales con estroprogestágenos o progestágenos puede mantenerse durante largo plazo, sin embargo los análogos de GnRH deben, en principio, suspenderse a los seis meses del tratamiento debido a sus efectos sobre la masa ósea de la paciente y otros efectos secundarios³⁶. Por ello, los análogos de la GnRH se consideran una segunda línea de tratamiento en los casos resistentes a los tratamientos médicos expuestos con anterioridad (tabla 2). Si es necesario mantener el tratamiento con análogos de la GnRH debe asociarse un tratamiento tipo «add-back therapy» (es decir administrando al mismo tiempo en pauta continua estrógenos, progestágenos, una combinación de estrógenos y gestágenos, o tibolona) para evitar efectos secundarios como pérdida de masa ósea³⁶. Teniendo en cuenta sus efectos beneficiosos y sus efectos secundarios, se utilizará un tipo de tratamiento «añadido» u otro; este tratamiento combinado se puede mantener durante largo tiempo.

Debido a sus efectos secundarios, también se contempla el uso de acetato de medroxiprogesterona depot como un tratamiento de segunda elección (tabla 2) en pacientes peri- o posmenopáusicas, con múltiples cirugías previas, incluso histerectomizadas, que no han respondido o tienen intolerancias a otros tratamientos^{12,24}.

Ante la alta sospecha de endometriosis no confirmada por las pruebas de imagen se recomienda el tratamiento empírico con antiinflamatorios no esteroideos, anticoncepción hormonal combinada, progestágenos, colocación del DIU liberador de levonorgestrel de alta dosis o análogos de la GnRH (elección en función de la edad, paridad, deseo genésico, síntomas asociados y preferencias de la paciente)^{12,24}.

El danazol y la gestrinona, aunque se han demostrado eficaces en cuanto al control de las algias asociadas a la endometriosis, se usan muy raramente en la actualidad por los efectos secundarios originados por su acción androgénica y metabólica^{12,24}.

Los inhibidores de la aromataasa, los antagonistas de la progesterona y los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona aún se consideran tratamientos experimentales, aunque prometedores^{12,24}.

Finalmente, puede contemplarse el uso individualizado de tratamiento hormonal sustitutivo continuo con estroprogestágenos a dosis bajas o tibolona en pacientes menopáusicas con antecedente de endometriosis y síntomas climatéricos asociados³⁷.

Tratamiento médico de la endometriosis para mejorar la fertilidad

El tratamiento médico de la endometriosis con diferentes tratamientos hormonales (anticoncepción hormonal combinada, acetato de medroxiprogesterona, dienogest, desogestrel o análogos de la GnRH) antes o después de un tratamiento quirúrgico o sin tratamiento quirúrgico asociado no ha demostrado aportar beneficios para mejorar la fertilidad en pacientes con endometriosis^{12,24}. Además, su efecto anticonceptivo, no solo no mejora la fertilidad, sino que además retrasa la fertilidad espontánea o tras técnicas de reproducción asistida. Además el uso de análogos de

la GnRH tras cirugía en pacientes con endometriosis profundas extensas no ha demostrado un beneficio en cuanto a tasas de embarazo respecto a la conducta expectante. No obstante, en aquellas pacientes que no deseen gestación, uno de los objetivos del tratamiento hormonal médico es evitar la progresión de la enfermedad y por ello evitar cirugías innecesarias sobre los ovarios que pueden disminuir la reserva ovárica, y por ello, el tratamiento hormonal, secundariamente es capaz de preservar la fertilidad en estas pacientes^{12,24}.

Salvo casos concretos, en las pacientes con endometriosis y esterilidad asociada se recomienda realizar técnicas de reproducción asistida (hay que seleccionar el tipo según la edad, tiempo de esterilidad, severidad y extensión de la enfermedad, antecedentes quirúrgicos, marcadores de reserva ovárica y el resultado de las técnicas de reproducción asistida realizadas previamente) para conseguir gestación¹⁻².

La evidencia científica actual, aunque con limitaciones y de forma individualizada, recomienda el uso de análogos de la GnRH durante 2 a 6 meses antes de realizar una FIV en algunas pacientes con endometriosis y/o adenomiosis asociada ya que este tratamiento podría aumentar la probabilidad de gestación³⁸.

Qué hacer cuando el tratamiento médico hormonal falla o existe una respuesta parcial insuficiente

De entre las indicaciones de cirugía se encuentra el fallo del tratamiento médico o la imposibilidad para poder realizarlo por contraindicaciones o efectos secundarios del tratamiento hormonal, con la consecuente persistencia y progresión de la enfermedad y sus síntomas. No obstante, antes de indicar una cirugía se recomienda evaluar de forma extensa y cautelosa a la paciente mediante ecografía ginecológica dinámica³⁹⁻⁴⁰ puesto que, en la mayoría de las pacientes la enfermedad suele encontrarse en múltiples localizaciones y deben tratarse todas las lesiones para que la paciente presente un beneficio posterior. Además, la paciente puede presentar toda una serie de comorbilidades asociadas al dolor, que se conocen y se describen asociadas a la endometriosis en los últimos recientes años⁴¹⁻⁴³. Concretamente, los más frecuentemente asociados son la contractura del suelo pélvico, especialmente de los músculos elevadores del ano y obturadores, así como el síndrome miofascial pélvico⁴¹, la fibromialgia⁴² o el síndrome de sensibilización central⁴³. Estos síndromes dolorosos deben ser diagnosticados y tratados de forma multimodal con fármacos específicos y fisioterapia del suelo pélvico o de otras localizaciones junto con el tratamiento hormonal de base de la endometriosis. El papel de la cirugía en estas pacientes puede ser contraproducente si no se ha diagnosticado el síndrome doloroso de base e incluso puede empeorar el dolor que puede llegar a ser muy rebelde al tratamiento multimodal. Fuera de estas complicaciones, la cirugía estaría indicada en el resto de casos resistentes al tratamiento médico o que no tienen alternativa terapéutica o en las situaciones absolutas que se han descrito al principio del artículo⁴⁴.

Conclusiones

La elección del tratamiento médico en las pacientes con endometriosis no debe basarse exclusivamente en la eficacia sino también en su perfil de efectos secundarios, tolerancia, adherencia al tratamiento, costes y las preferencias de las pacientes. Esto es especialmente importante teniendo en cuenta la naturaleza crónica e inflamatoria de la endometriosis que en potencia puede alterar en gran medida la calidad de vida, actividades sociales, laborales y relaciones familiares e íntimas de muchas pacientes. Por ello se recomienda una decisión compartida e individualizada para cada paciente y en función del síntoma predominante y el tipo y evolución previa de la endometriosis. Por ello, actualmente debe recomendarse el tratamiento hormonal como la primera elección de tratamiento de la endometriosis y extenderlo un largo periodo de tiempo, hasta que la paciente tenga deseo gestacional o esté posmenopáusica, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y minimizar el requerimiento de cirugías.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

La autora declara no tener financiación.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1244–56, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1810764>.
2. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5).
3. Kim JH, Han E. Endometriosis and Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2018;36:143–51, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676103>.
4. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis Treatment and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10554, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910554>.
5. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022;379:e070750, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>.
6. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;179515, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/179515>.
7. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
8. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*. 2009;15:177–88, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn062>.
9. Pino I, Belloni GM, Barbera V, Solima E, Radice D, Angioni S et al. Endometriosis Treatment Italian Club (ETIC) ‘‘Better late than never but never late is better’’, especially in young women. A multicenter Italian study on diagnostic delay for symptomatic endometriosis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28:10–6, <http://dx.doi.org/10.1080/13625187.2022.2128644>.
10. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10‘don‘ts‘ in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz009. DOI: 10.1093/hropen/hoz009.
11. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:61–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032>.
12. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23:333–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s1154-021-09666-w>.
13. Barbara G, Buggio L, Facchin F, Vercellini P. Medical Treatment for Endometriosis: Tolerability Quality of Life and Adherence. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:729601, <http://dx.doi.org/10.3389/fghw.2021.729601>.
14. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:21–30, <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1121991>.
15. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106:1552–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>, e2.
16. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24:61–70, <http://dx.doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576>.
17. Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311>.
18. Kim MR, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchokcharoenkit A, Chatterjee S et al. Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare (Basel)*. 2022;10:2515, <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare10122515>.
19. Králičková M, Laganà AS, Ghezzi F, Vetvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301:1–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05358-8>.
20. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21:640–51, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv023>.
21. Espey E, Ogburn T. Long-acting reversible contraceptives: intrauterine devices and the contraceptive

- implant. *Obstet Gynecol.* 2011;117:705–19, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820ce2f0>.
22. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update.* 2016;22:634–46, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw016>.
23. Schindler AE. Hormonal contraceptives and endometriosis/adenomiosis. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:851–4, <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2010.534612>.
24. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>.
25. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106:1552–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>, e2.
26. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:37–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>.
27. Somigliana E, Vercellini P, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:328–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.10.007>.
28. Panicker S, Mann S, Shawe J, Stephenson J. Evolution of extended use of the combined oral contraceptive pill. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2014;40:133–41, <http://dx.doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100600>.
29. Alcalde AM, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Ros C, Rius M, Castelo-Branco C et al. Assessment of Quality of Life, Sexual Quality of Life, and Pain Symptoms in Deep Infiltrating Endometriosis Patients With or Without Associated Adenomyosis and the Influence of a Flexible Extended Combined Oral Contraceptive Regimen: Results of a Prospective, Observational Study. *J Sex Med.* 2022;19:311–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.11.015>.
30. Carrillo Torres P, Martínez-Zamora MÁ, Ros C, Rius M, Mención E, Gracia M et al. Clinical and sonographic impact of oral contraception in patients with deep endometriosis and adenomyosis at 2 years of follow-up. *Sci Rep.* 2023;13:2066, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-29227-2>.
31. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107:533–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>.
32. Kim ML, Cho YJ, Kim MK, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. The efficacy of long-term maintenance therapy with a levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of ovarian endometrioma recurrence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134:256–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.03.017>.
33. Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate - what's so special about them? *BMJ Sex Reprod Health.* 2021;47:102–9, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjsexrh-2020-200619>.
34. Vercellini P, Buggio L, Borghi A, Monti E, Gattei U, Frattaruolo MP. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:942–55, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13328>.
35. Bizzarri N, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Tafi E, Ghirardi V et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1889–902, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.943734>.
36. Della Corte L, Barra F, Mercorio A, Evangelisti G, Rapisarda AMC, Ferrero S et al. Tolerability considerations for gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:759–68, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1789591>.
37. Zanello M, Borghese G, Manzara F, Degli Esposti E, Moro E, Raimondo D et al. Hormonal Replacement Therapy in Menopausal Women with History of Endometriosis: A Review of Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:477, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55080477>.
38. Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:284–8, <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0b013e3181053a52>.
39. Ros C, Rius M, Abrao MS, deGuirior C, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M et al. Bowel preparation prior to transvaginal ultrasound improves detection of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and is well tolerated: prospective study of women with suspected endometriosis without surgical criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:335–41, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.22058>.
40. Djokovic D, Pinto P, van Herendael BJ, Laganà AS, Thomas V, Keckstein J. Structured report for dynamic ultrasonography in patients with suspected or known endometriosis: Recommendations of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:252–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.035>.
41. McNamara HC, Frawley HC, Donoghue JF, Readman E, Healey M, Ellett L et al. Peripheral, Central, and Cross Sensitization in Endometriosis-Associated Pain and Comorbid Pain Syndromes. *Front Reprod Health.* 2021;3:729642, <http://dx.doi.org/10.3389/frph.2021.729642>.
42. Coloma JL, Martínez-Zamora MA, Collado A, Gràcia M, Rius M, Quintas L et al. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146:157–63, <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12822>.
43. Quintas-Marquès L, Martínez-Zamora MÁ, Camacho M, Gràcia M, Rius M, Ros C et al. Central sensitization in patients with deep endometriosis. *Pain Med.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnad002>, pnad002.
44. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Somigliana E. We Can Work It Out: The Hundred Years' War between Experts of Surgical and Medical Treatment for Symptomatic Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:356–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.09.026>.