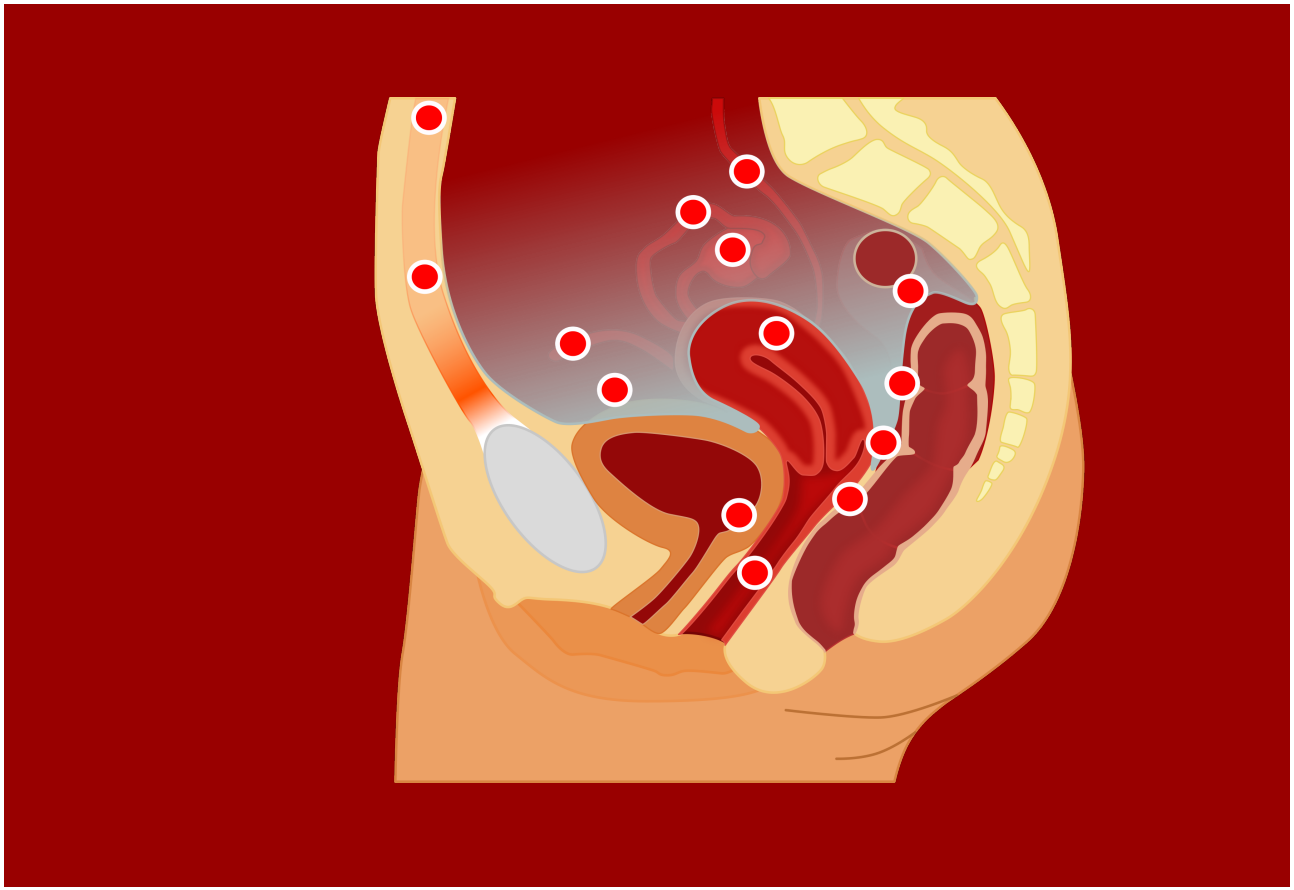
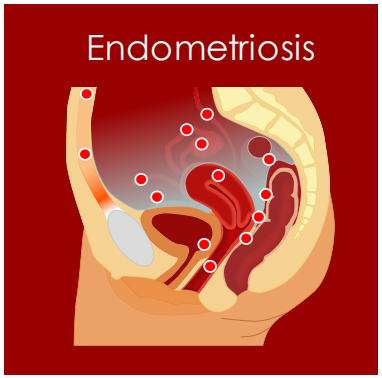


# Endometriosis

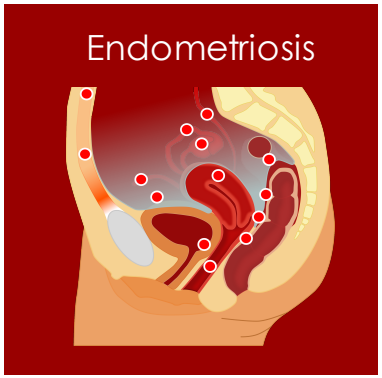
## Tratamiento médico
## Mitos y Realidades

Dr. Jaime Prado
Unidad de Endometriosis
CSM.

# Algunas reflexiones




- Los médicos cortan, queman, operan. Y haciendo a los enfermos un bien, que más parece mal, exigen una recompensa que casi no merecen. Heráclito de Efeso *(540 AC-470 AC) Filósofo griego.*
- El mejor médico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas. Benjamin Franklin *(1706-1790) Estadista y científico*



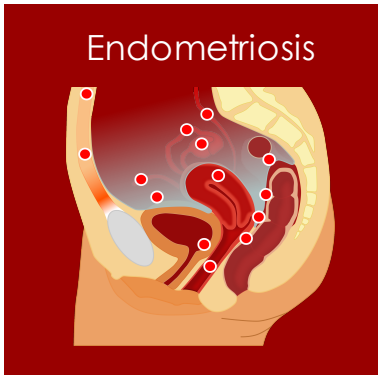

# Introducción

- De acuerdo con el Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, "***la endometriosis debe ser vista como una enfermedad crónica, que requiere un plan de manejo de toda la vida, con el objetivo de maximizar el uso de tratamiento médico y evitar procedimientos quirúrgicos repetidos***" [1].

- A pesar de una extensa investigación presente, el manejo óptimo de la endometriosis no está claro

1.-Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion
The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35

# Endometriosis
# Motivo de consulta [1,2]




- Por dolor
  - Dismenorrea
  - Dispareunia
  - Disqexia
  - Dolor vesical
  - Dolor inetsinal
- Por problemas de fertilidad
- Por alteración de flujo rojo

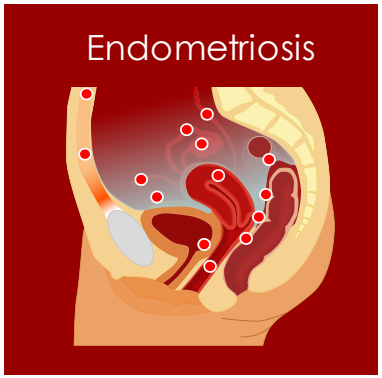
1.-Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion
The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35
2.- Endometriosis : an Overview of Cochrane Reviews 2014 www.thecochranelibrary.com

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA

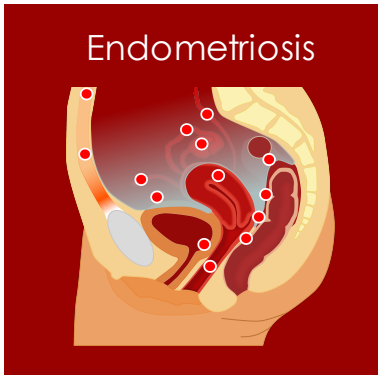



# Diagnóstico Diferencial de la Endometriosis

- Embarazo ectópico
- Apendicitis aguda
- Apendicitis crónica
- PIP
- Síndrome Adherencial
- Quiste Hemorrágico
- Hernia
- Desorden psicológico
- Colon Irritable
- Miomatosis
- Adenomiosis
- Cistitis Insterticial
- Síndrome de entrampamiento neural
- Escoliosis

1.-Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion
The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35

# Dificultades en la evaluación y tratamiento del dolor asociado a la Endometriosis

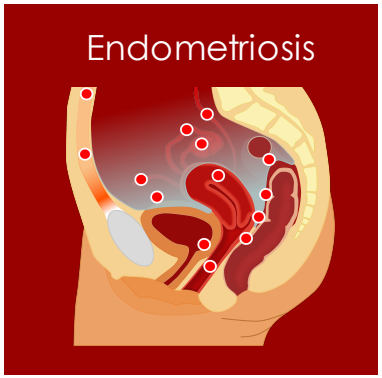



- Dificultades metodológicas para evaluar el dolor
- Entendimiento incompleto de cómo se genera el dolor la endometriosis
- Dificultades en la evaluación de las terapias médicas y/o quirúrgicas v/s placebo.
- Progresión del compromiso de órganos vecinos en el dolor crónico
- Atribución del dolor a la endometriosis cuando la causa del dolor es otra

1.-Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion
The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA



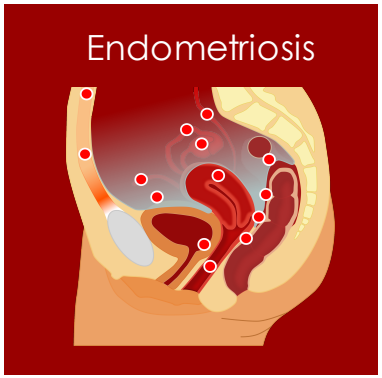

# Escenarios clínicos

- Sospecha diagnóstica sin cirugía diagnóstica de por medio.
- Algia pelviana asociada a endometriosis sin deseo de fertilidad inmediata
- Algia pelviana y deseo de fertilidad
- Algia pelviana con cirugía previa sin deseo de nueva cirugía
- Infertilidad definitiva, mas algia pelviana invalidante
- Contraindicación de cirugía

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA

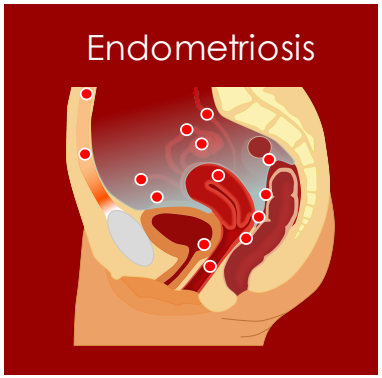
# Historia Natural de la enfermedad



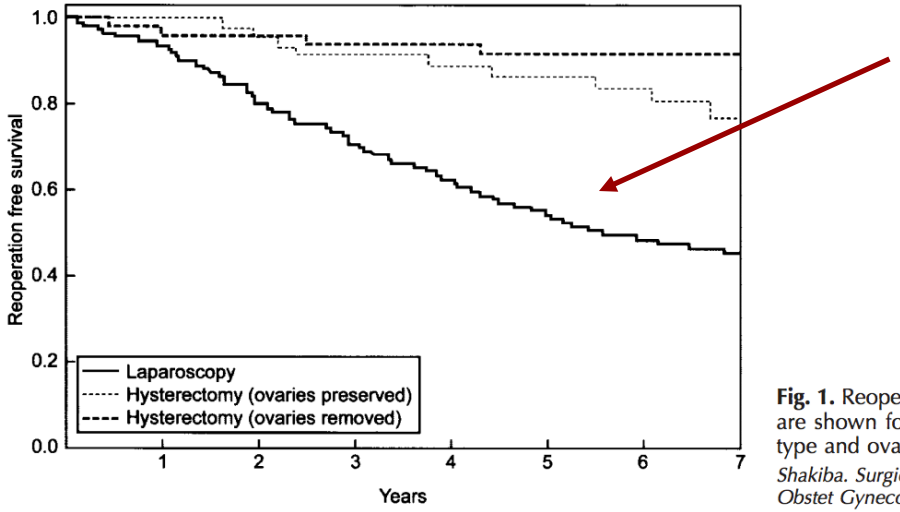

| Estudio | + | = | - | 0 |
|---|---|---|---|---|
| Thomas EJ, 1987 Stage I-III n= 17, 6 meses seg c/Lpx | 47% (8) | 24% (4) | 29%(5) | 18% (3) |
| Telimaa S, 1987 Stage I–II (n17) 6-mo follow-up L/S | 25% (4) | 63% (10) | 19% (3) | 13% (2) |
| Cooke ID, 1989 Stage I–II 6-mo follow-up L/S | 47% (8) | 24% (4) | 29% (5) | 18% (3) |
| Mahmood TA, 1990 Stage I–III 9–18-mo follow-up L/S | 64% (7) | 9% (1) | 27% (3) | 9% (1) |
| Overton CE, 1994 Stage I–II 6–9-mo follow-up L/S | 27% (4) | 20% (3) | 53% (8) | NR |
| Sutton CJ, 1997 Stage I–III 6–39-mo follow-up L/S | 29%(7) | 42% (10) | 29% (7) | 4% (1%) |
| Harrison RF, 2000 All stages 4–6-mo follow-up L/S | 9% (4) | 28 % (12) | 63% (27) | 44% (19) |
| Abbott J, 2004 All stages 6-mo follow-uP L/S | 44% (8) | 33% (6) | 22% (4) | NR |
| **Total** | **31% (50)** | **31% (50)** | **38 %(62)** | **22%(29)** |

3.- Falcone, CME Clinical Manegment of Endometriosis Ob & Gyn VOL. 118, NO. 3, SEPTEMBER 2011

# Múltiples cirugías y endometriosis




- Segunda cirugía luego de una cirugía inicial laparoscópica conservadora por algia y endometriosis
  - 79,4 % sin dolor a los 2 años
  - 53,3 % sin dolor a los 5 años
  - 44,6% sin dolor a los 7 años.




Lpx conservadora

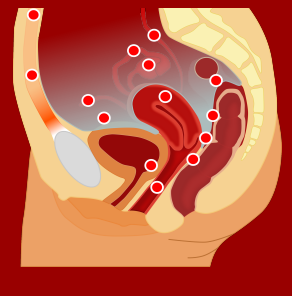
**Fig. 1.** Reoperation-free survival estimates are shown for groups defined by surgery type and ovary preservation.
*Shakiba. Surgical Treatment of Endometriosis. Obstet Gynecol 2008.*

Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis. A 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol 2008;111:1285–92.

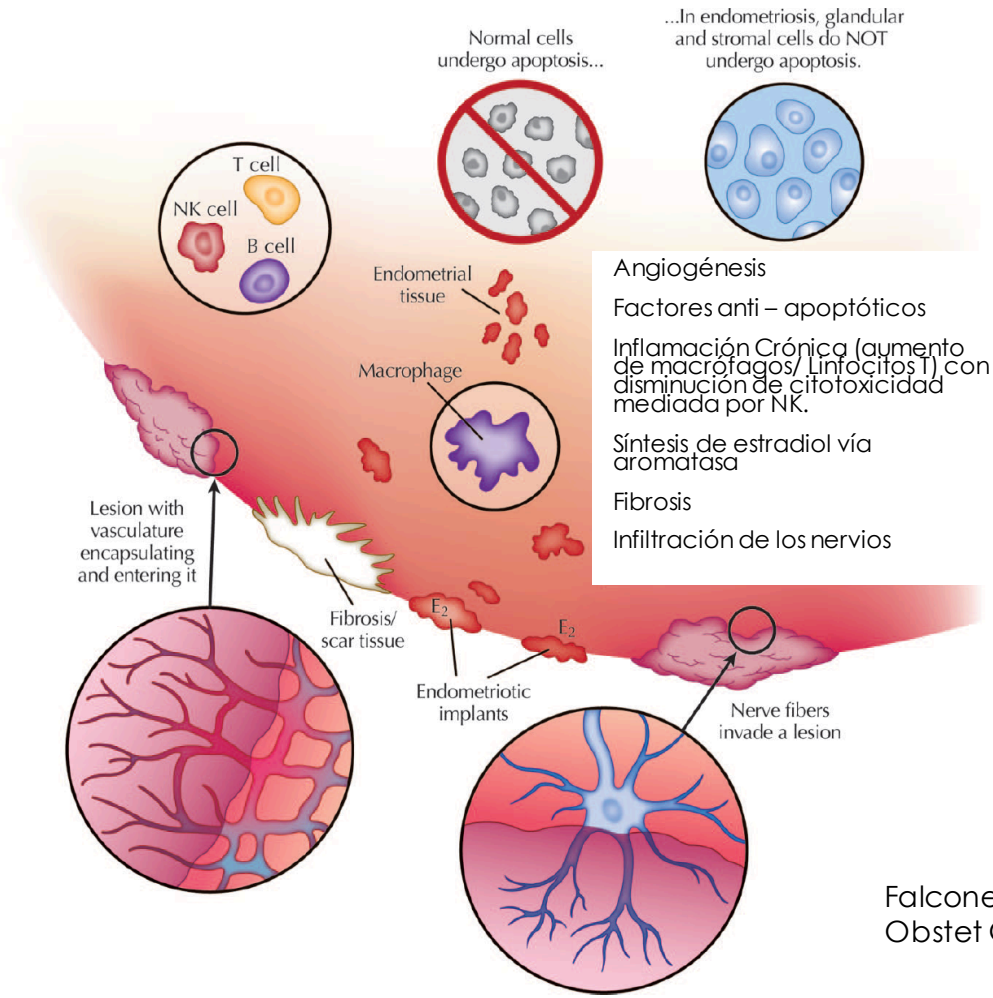
Clínica Santa María

CLINICA DAVILA

Endometriosis



# Predisposición de los tejidos a la endometriosis




Angiogénesis

Factores anti – apoptóticos

Inflamación Crónica (aumento de macrófagos/ Linfocitos T) con disminución de citotoxicidad mediada por NK.

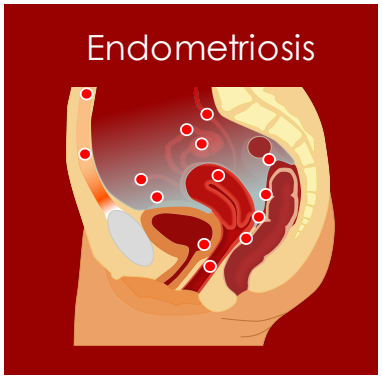
Síntesis de estradiol vía aromatasa

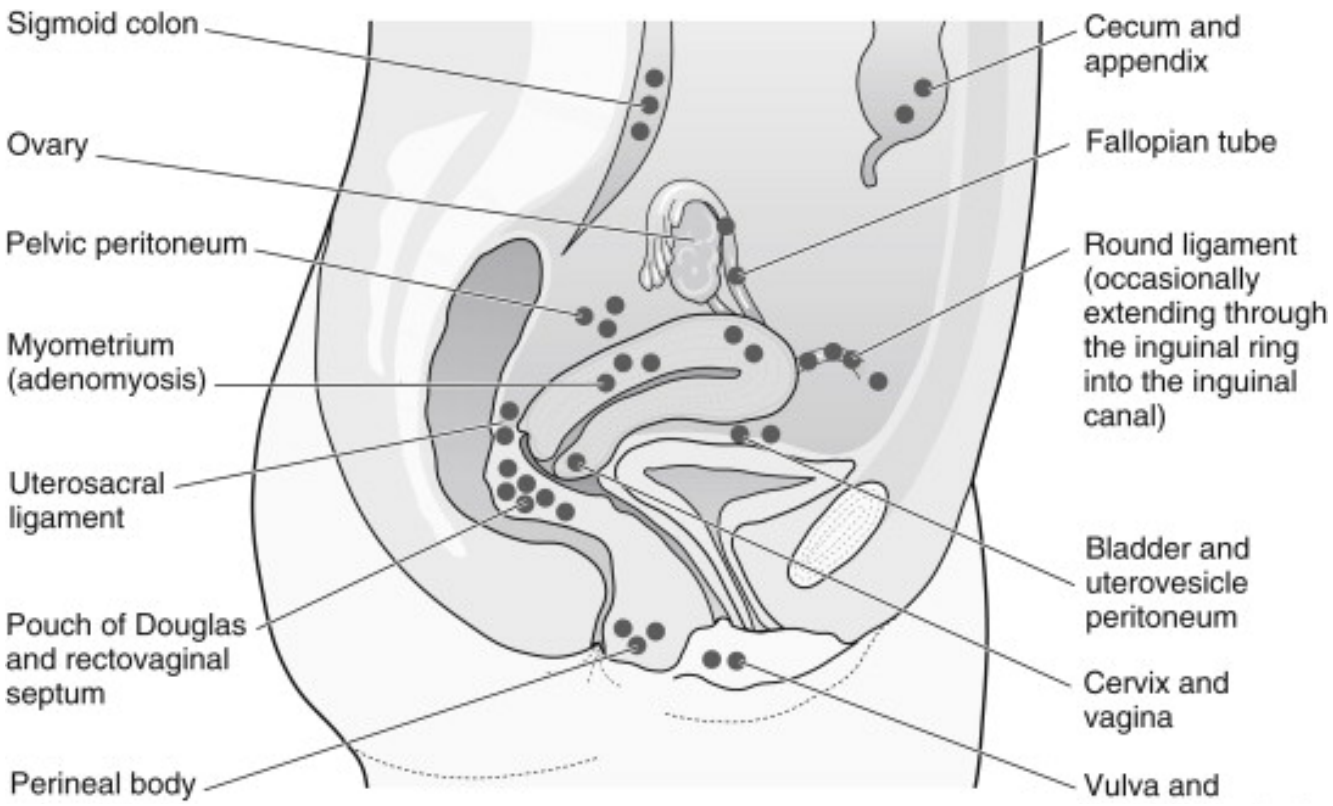
Fibrosis

Infiltración de los nervios

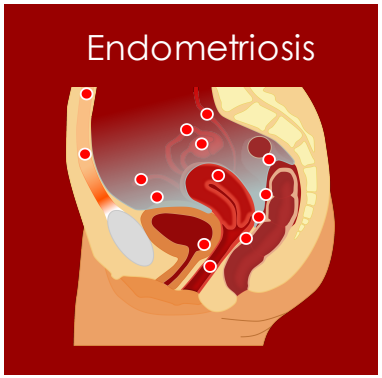
Falcone. Clinical Management of Endometriosis. Obstet Gynecol 2011.

# Ubicación de la Endometriosis

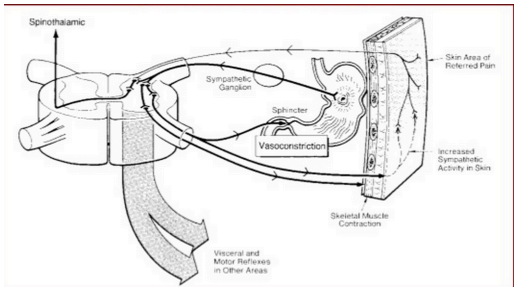


# Algunas bases fisopatológicas fundamentales en el entendimiento del dolor

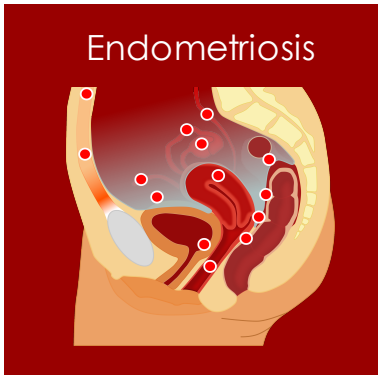



- El dolor somático viene de la estimulación de nervios sensitivos presentes en la piel y tejidos profundos como lo es el peritoneo parietal[4].
- El dolor visceral es de órganos internos como la vejiga, utero e intestino[5].
- Dolor Visceral :
  1. No todas las vísceras producen dolor,probablemente por falta de receptores Nociceptivos
  2. No son siempre ligados a injuria, puede ser funcional
  3. Habitualmente se expresa en dolor referidos somático debido a la convergencia central de los aferentes somáticos y viscerales.
  4. Tiende a ser difuso debido a la baja concentración de aferentes nociceptivos en las viceras[6].




4 Maker, V.K. and Guzman-Arrieta, E.D. (2015) Cognitive Pearls in General Surgery, Springer
5 Jarrell, J. et al. (2011) Bedside testing for chronic pelvic pain: discriminating visceral from somatic pain. Pain Res. Treat. 2011, 69;2102
6. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet. 1999;353:2145–2148.

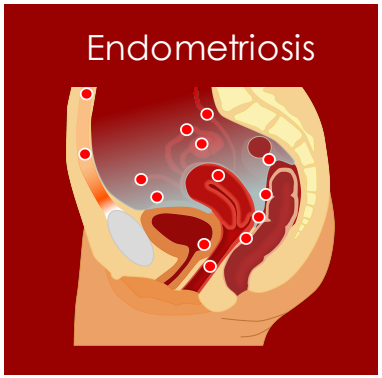
# Algunas bases fisopatológicas fundamentales en el entendimiento del dolor




- Los mecanismos por los que se genera el dolor se dividen en dos grandes categorías[7] :
  - Nociceptivos
  - Neuropáticos
- El dolor neuropático es una condición causada por una enfermedad o lesión del sistema nervioso somato-sensitivo, que implica un procesamiento alterado del dolor[8,9].
- El dolor nociceptivo es el fruto del daño de tejido no neural cercano, que activa las neuronas nociceptivas[8,10].

7 Woolf, C.J. (2010) What is this thing called pain? J. Clin. Invest. 120,3742–3744
8 Merskey, H. and Bogduk, N. (1994) Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on Taxonomy
9 Cohen, S.P. and Mao, J. (2014) Neuropathic pain: mechanisms andtheir clinical implications. BMJ 348, f7656
10 Kidd, B.L. and Urban, L.A. (2001) Mechanisms of inflammatory pain.Br. J. Anaesth. 87, 3–11

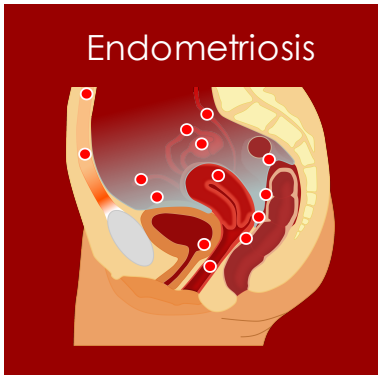
# Algunas bases fisopatológicas fundamentales en el entendimiento del dolor




- El dolor inflamatorio es inflamación asociado al dolor nociceptivo[9,10].
- Estos tres tipos de dolores son citados con frecuencia en el contexto de la endometriosis[11].
- En estas pacientes, existe un aumento de la excitabilidad del SNC ("sensitivización"), frente a un estímulo normal, que se traduce en hiperalgesia y áreas referidas de dolor mayores a lo habitual[11,12].

9 Cohen, S.P. and Mao, J. (2014) Neuropathic pain: mechanisms andtheir clinical implications. BMJ 348, f7656
10 Kidd, B.L. and Urban, L.A. (2001) Mechanisms of inflammatory pain.Br. J. Anaesth. 87, 3–11
11 Howard, F.M. (2009) Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. J.Minim. Invasive Gynecol. 16, 540–550
12 Bajaj, P. et al. (2003) Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J. Pain 4,372-80

# Algunas bases fisopatológicas fundamentales en el entendimiento del dolor

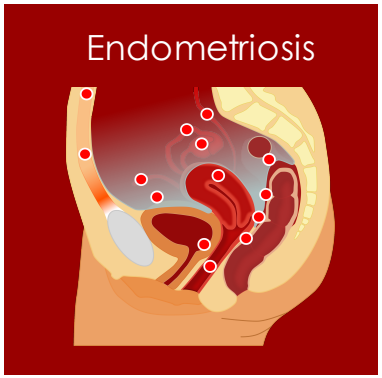



- Solamente un 2 – 10% de todos los aferentes a la médula se originan de nociceptores viscerales. Esto indudablemente contribuye a la pobre localización del dolor visceral[16].
- Como la endometriosis ocurre mayormente en las vísceras pélvicas y en el peritoneo visceral de la pelvis, el dolor causado por la endometriosis es mayormente visceral en su origen[17].

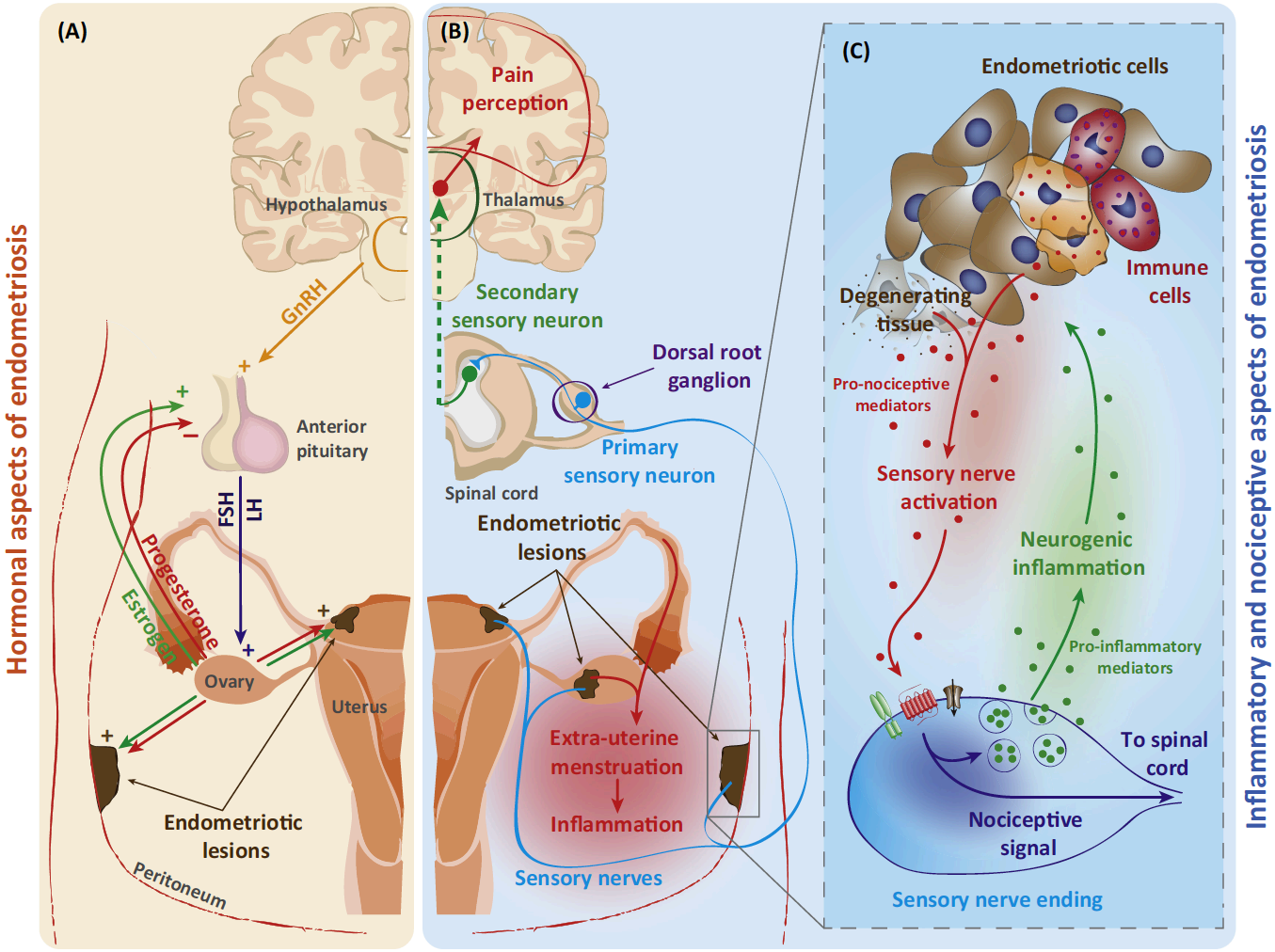
16 Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet. 1999;353:2145–2148.
17. Slocumb JC. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome Am J Obstet Gynecol. 1984;149:536–543.

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA



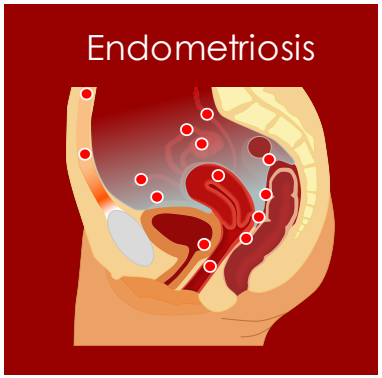

# El dolor en la endometriosis



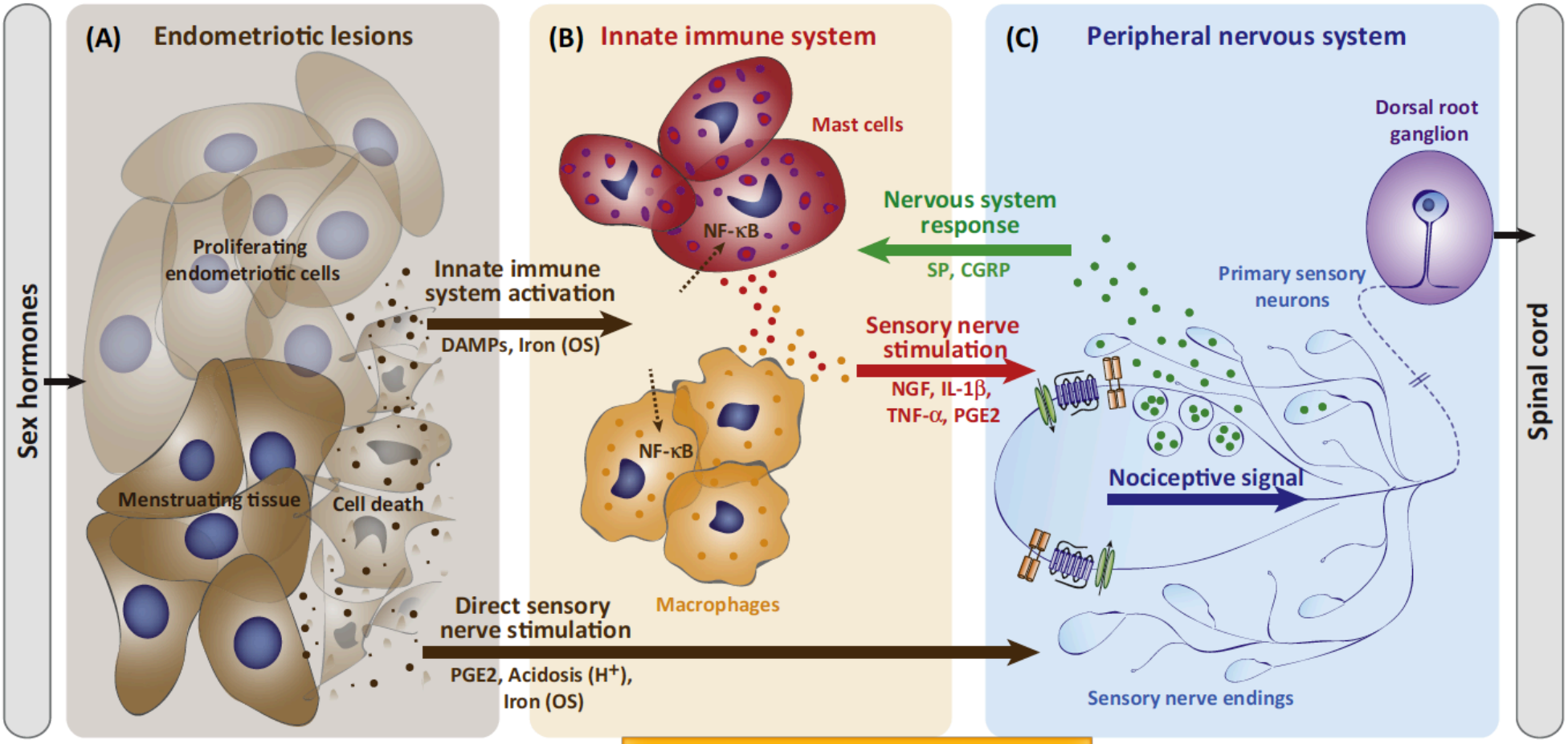

TRENDS in Pharmacological Sciences

18.- Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):270-6.

Clínica Santa María  CLINICA DAVILA




# Vías principales en la patogenia del dolor inflamatorio en la endometriosis

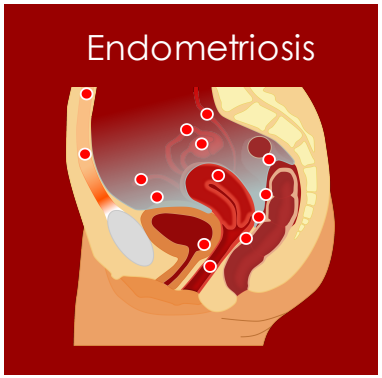



DAMP : Damage-asociated-molecular-patterns
NGF : Neural Growth Factors
SP : Sustancia P
CGRP : Calcitonin gene-related peptide

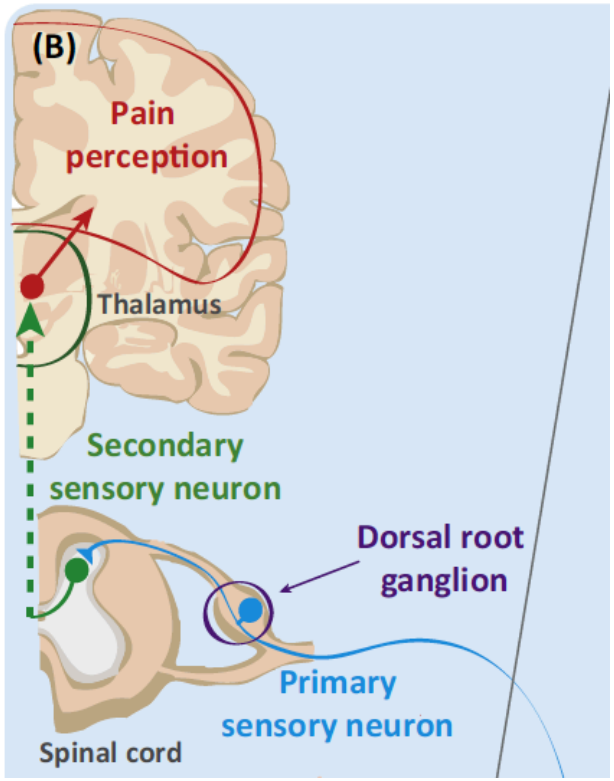
TRENDS in Pharmacological Sciences

Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):270-6.

# Algunas bases fisopatológicas fundamentales en el entendimiento del dolor en la Endometriosis

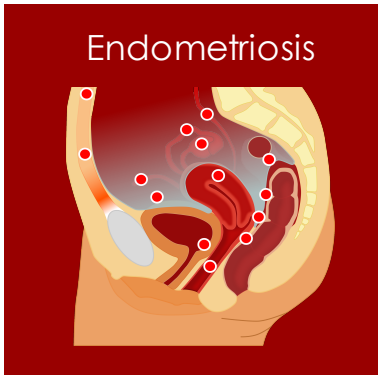



- Esta condición patológia, tanto neuropática como inflamatoria nociceptiva, producen al final una depolarización de las astas posteriores debido al estímulo crónico, que impide el bloqueo del impulso doloroso, haciendo que su tratamiento sea mas difícil.




Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):270-6.

# Plexos viscerales simpáticos y para simpáticos pelvianos



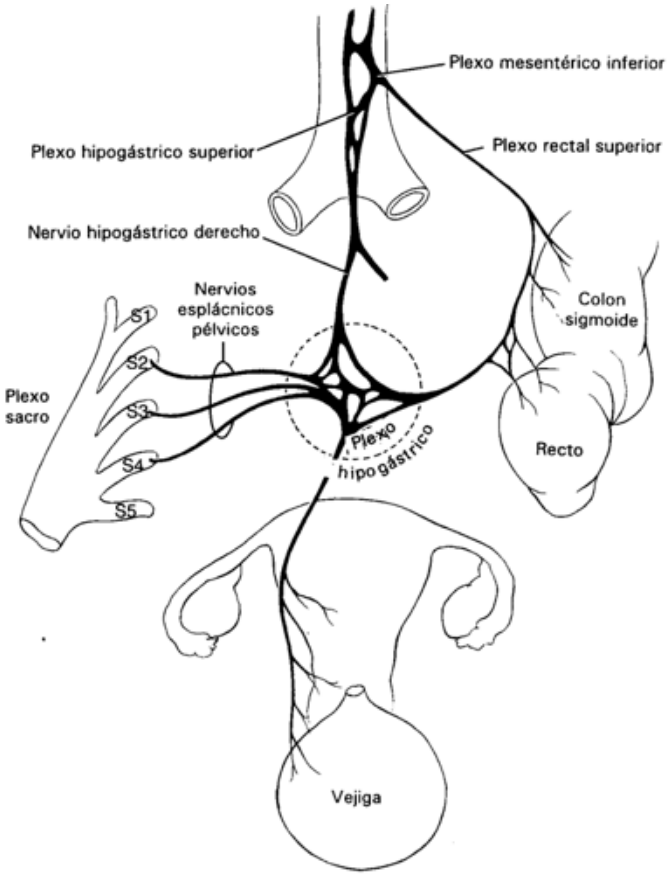




**Fig. 5-18.** Esquema de las fibras parasimpáticas de la pelvis.

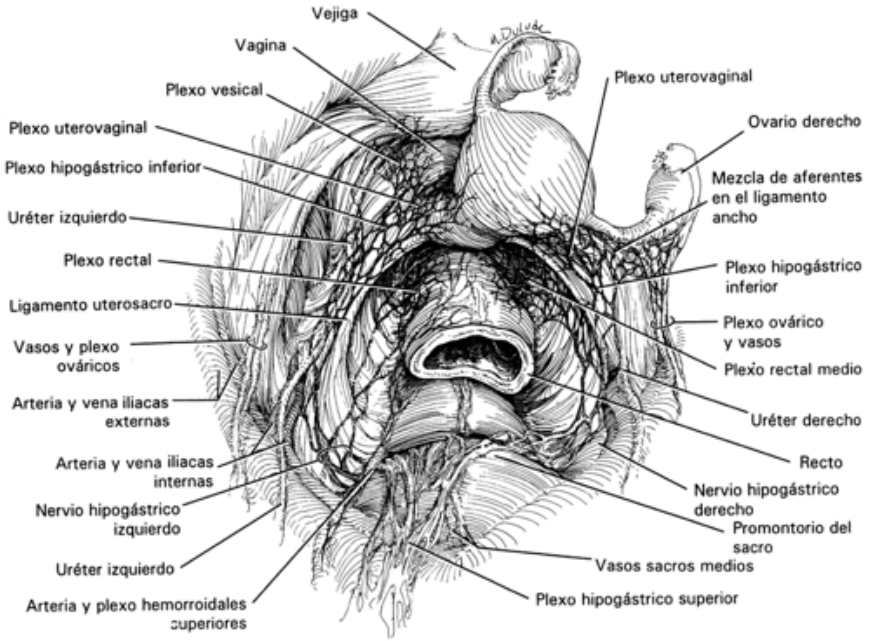
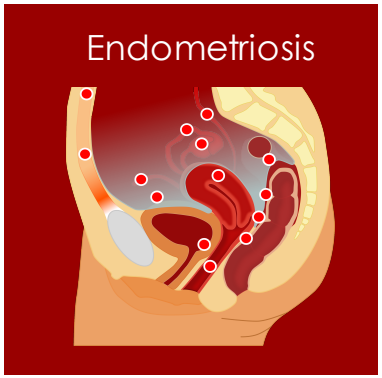



**Fig. 5-16.** Nervios viscerales de la pelvis.




# Neurotrofismo de la endometriosis

- Las propiedades neurotrópicas de la endometriosis son usadas con frecuencia como argumento del dolor neuropático, pero también se relaciona fuertemente al dolor inflamatorio[13,14,15].

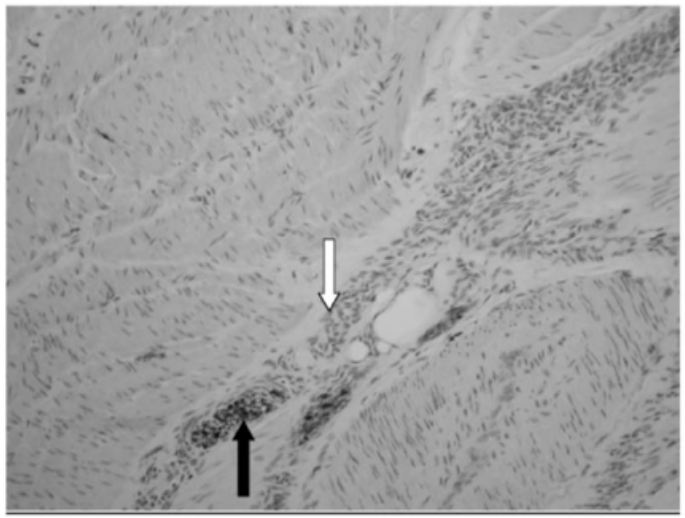


**Figure 1.** Endometriotic stromal cells (white arrow) infiltrating along the nerves (black arrow) of the Auerbach plexus between the smooth muscle layers of the large bowel muscularis (S-100 immunohistochemistry, the nerves appear in black in the figure).

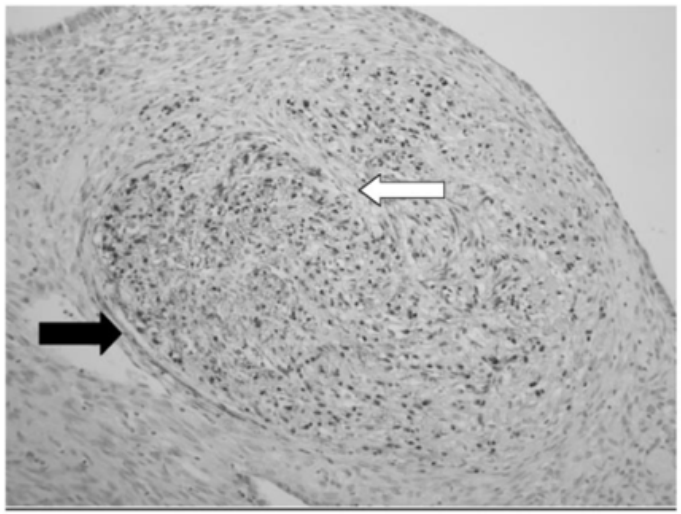
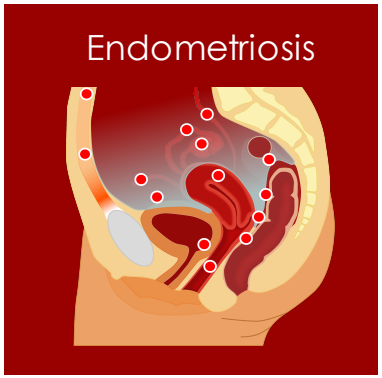


**Figure 2.** Endometriotic foci in the large bowel muscularis (S100-immunohistochemistry). The nerve (black arrow) is almost totally dissected by stromal cells (white arrow). The dissected nerve fascicles appear as black points in the figure.

13 Mantyh, P.W. et al. (2011) Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. Anesthesiology 115, 189–204
14 Pezet, S. and McMahon, S.B. (2006) Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci 29, 507–538
15 Anaf, V. (2004). Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Human Reproduction*, 19(4), 996–1002.

# Síntomas de la Endometriosis

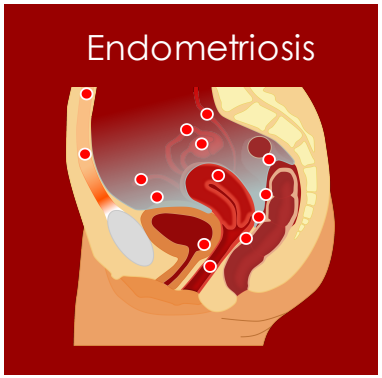



| Síntomas | % | Alteraciones asociadas |
|---|---|---|
| Dismenorrea | 79 | Adenomiosis, Dismenorrea prim. |
| Dolor pélvico | 69 | Sind Intest Irritable, dolor neuropático, adherencias |
| Dispareunia | 45 | Problemas psicol, atrofia vaginal |
| Sínt. Intestinales | 36 | Hemorroides, Constipación, Enfermedadi nflamatoria intest. |
| Dolor intestinal | 29 | Fisuras anales |
| Infertilidad | 26 | ICD |
| Tumor ovárico | 20 | Hidrosalpinx, Quiste ovárico |
| Disuria | 10 | Cistitis |
| Otros prob urin. | 6 | Cistitis Instersticial |

1.- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine AFS 2014

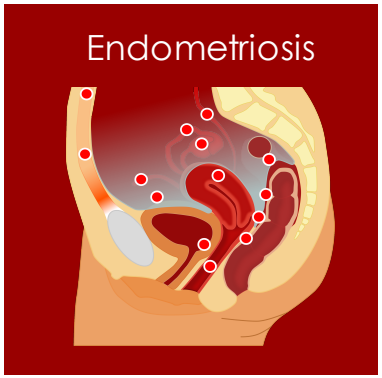
# Tratamiento Médico de la Endometriosis

## Dismenorrea Primaria




- AINE, no hay ninguno superior a otro[19]
- Hasta Paracetamol. 1 gr c/6 es más efectivo que placebo[20]
- ACOs[21,22,23] . No hay evidencia que soporte mejoría de regímenes continuos v/s discontinuos.
- Otros tratamientos
  - Con evidencia de BC : Tiamina, Vit E, Neuroestimulación transcutánea de alta frecuencia, calor tópico
  - Sin apoyo : Vitamina B12, aceite de pescado, magnesio, acupuntura, medidas conductuales,..


19. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database syst Rev 2003;4:CD001751
20. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, andibuprofen in primary dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol 2007;196:35.e1-e5
21. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: Wiley, 2004.
22. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, et al. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;106:97-104
23. Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. Clin Evid 2006;12:2429-48



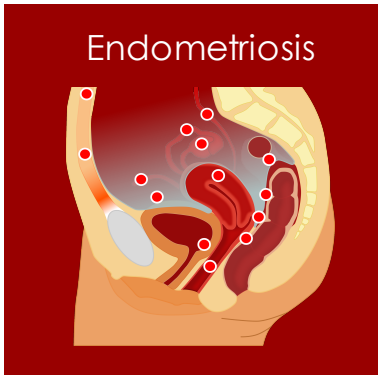

# Tratamiento Médico

## Dolor asociado a la endometriosis

- AINES : Considerando que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, su uso suena lógico y es de primera línea.
  - Sin embargo existe un solo artículo pequeño prospectivo, cerrado, cruzado, doble ciego[24] dando un 83% de mejora con Naproxeno v/s 41% con placebo. Existe tb una revisión de la Base Cochrane que muestra algo similar[25].
  - El dolor asociado a la endometriosis es nociceptivo, sin embargo el estímulo persistente de las lesiones endometriósicas generan una sensibilización central, manifestadas por una hiperalgesia somática y un aumento del dolor referido[26].

24. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. Obstet Gynecol 1985;65:379-383.
25. Allen C, Hopewell S, Prentice A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD004753
26. Bajaj P, Bajaj P, Madsen J, et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain 2003;4:372-380.

Clínica Santa María  CLINICA DAVILA

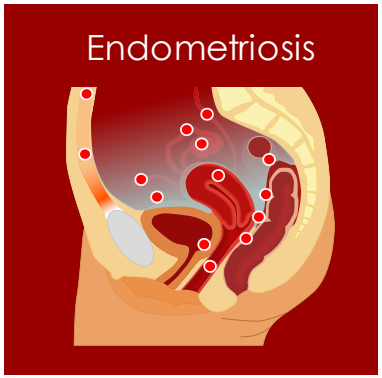



# Tratamiento Médico

## Dolor asociado a la endometriosis

- **Tratamiento hormonal ACOs**
  - El endometrio ectópico presenta diferencias histológicas y bioquímicas en cuanto a la actividad glandular (proliferación), enzimática y de receptores esteroidales. La supresión hormonal inactiva y degenera los implantes endometrióscicos pero no los hace desaparecer[1].
  - La transcrpción del RP-β está pobremente expresado a nivel endometrial en las endometriosis[62-4]. El promotor del RP-β está hipermetilado[65] y hay otras alteraciones de la cromatina que reducen la expresión del RP-β[66]. En monos con endometriosis inducida, también se manifiesta una resistencia del RP[68].

1 Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinionThe Practice Committee of the American Society for Reproductive MedicineFerilty Steril 2014; vol101,4,927-35
2 Endometriosis : an Overview of Cochrane Reviews 2014 www.thecochranelibrary.com
62 Taylor RN, Lundeen SG, Giudice LC. Emerging role of genomics inendometriosis research. Fertil Steril 2002;78(4):694–698
63 Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling ofendometrium from women with endometriosis reveals candidategenes for disease-based implantation failure and infertility.Endocrinology 2003;144(7):2870–2881
64 Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis ofendometrium reveals progesterone resistance and candidatesusceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology2007;148(8):3814–3826
65 Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylationof progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis.Epigenetics 2006;1(2):106–111
66 Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrialprogesterone resistance. Mol Cell Endocrinol 2012;358(2):208–215
68 Fazleabas AT. Progesterone resistance in a baboon model ofendometriosis. Semin Reprod Med 2010;28(1):75–80




# Tratamiento Médico

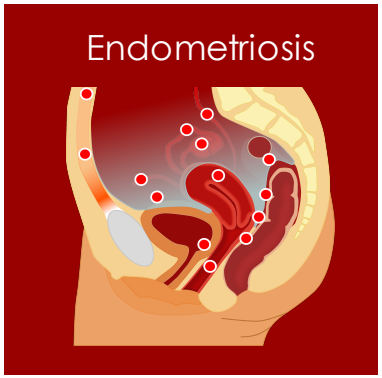
## Dolor asociado a la endometriosis

- **Tratamiento hormonal**
  - Dos nuevos ligandos que se unen preferentemente al RE-α y RE-β *"sulfonato de oxabicyclohepetno"* y el "*chloroindazol*", ejercen una señal antiproliferativa y antiinflamatoria, previniendo efectivamente el crecimiento de focos endometriosis en modelos de rata[73].
  - Nuevas generaciones de inhibidores de la aromatasa, SERMs y antagonistas de progesterona se están investigando[2], como el basedoxifeno[74] y el ERB-041[75] .


1 Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinionThe Practice Committee of the American Society for Reproductive MedicineFerilty Steril 2014; vol101,4,927-35
2 Endometriosis : an Overview of Cochrane Reviews 2014 www.thecochranelibrary.com
62 Taylor RN, Lundeen SG, Giudice LC. Emerging role of genomics inendometriosis research. Fertil Steril 2002;78(4):694–698
63 Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling ofendometrium from women with endometriosis reveals candidategenes for disease-based implantation failure and infertility.Endocrinology 2003;144(7):2870–2881
64 Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis ofendometrium reveals progesterone resistance and candidatesusceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology2007;148(8):3814–3826
65 Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylationof progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis.Epigenetics 2006;1(2):106–111
66 Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrialprogesterone resistance. Mol Cell Endocrinol 2012;358(2):208–215
68 Fazleabas AT. Progesterone resistance in a baboon model ofendometriosis. Semin Reprod Med 2010;28(1):75–80

# Tratamiento Médico

## Dolor asociado a la endometriosis en el NRV



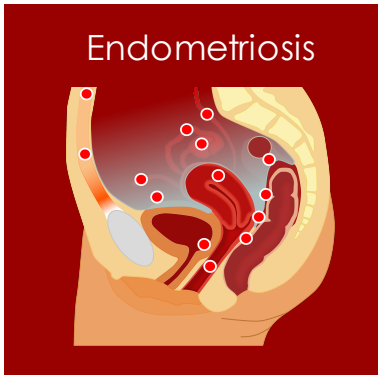

- **Tratamiento hormonal**
  - ACOs, Danazol, Gestrinona, AMP y GnRH son todos igual de efectivos en el control del dolor pero difieren en sus efectos colaterales[1,2].
  - El tto quirúrgico es complejo y se asocia a una tasa mayor de morbilidad y complicaciones mayores.
  - El tto médico en esta patología es bastante efectivo, llegando a tasas de remisión de dolor del 60% a 90%[27].

1.-Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinionThe Practice Committee of the American Society for Reproductive MedicineFeriltty Steril 2014; vol101,4,927-35
2.- Endometriosis : an Overview of Cochrane Reviews 2014 www.thecochranelibrary.com

27. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA




# Tratamiento Médico de la Endometriosis

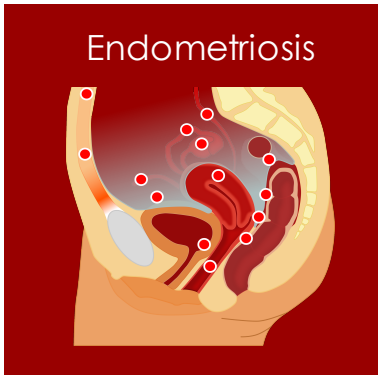
- **ACOs**
  - Son menos costosos que los otros tratamientos hormonales y con efectividad similar[1].
  - Los ACOs combinados pueden provocar un mayor dolor en las primeras semanas por el efecto estrogénico en la proliferación endometrial, sin embargo son beneficiosos en la profilaxis y recurrencia de la endometriosis[45].
  - De todo lo publicado, existe sólo un estudio RCT de 57 pacientes con endometriosis documentadas comparando ACOs y GnRH con similares efectos y sin diferencias a 6 meses de seguimiento[30,31].
  - ACOs v/s Placebo, en RCT a 4 meses, muestran ambos disminución del dolor de modo significativo, aunque un poco más en el grupo de ACOs. El voumen del endometrioma disminuyó más en el grupo de ACOs[32].

28. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod 2009;24:2504-14

30. Moore J, Kennedy SH, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library,Issue 3. Chichester, UK: Wiley, 2004.
31. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck WS, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: Wiley, 2004.
32. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo- controlled, double-blind,randomized trial. Fertil Steril 2008;90:1583-1588.

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA

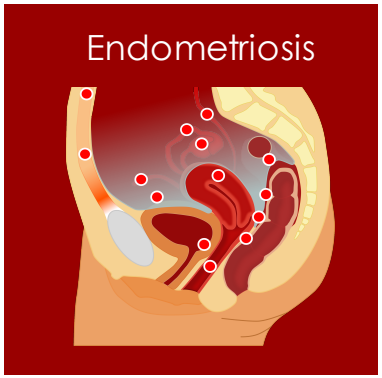



# Tratamiento Médico de la Endometriosis

- **Progestinas**
  - Pueden tener un efecto antiendometriótico causando una decidualización del endometrio seguida de atrofia.
  - Pueden considerarse de primera linea ya que sus efectos son simlares al Danazol o análogos de GnRH pero con menos efectos secundarios y a un menor costo[33].
  - No existe evidencia que una progestina sea superior a otra.
  - Aparentemente son efectivos en el tratamiento del dolor[34].

33. Kistner RW. The use of progestins in the treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1958;75:264-278
34. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD002122

Clínica Santa María  CLINICA DAVILA

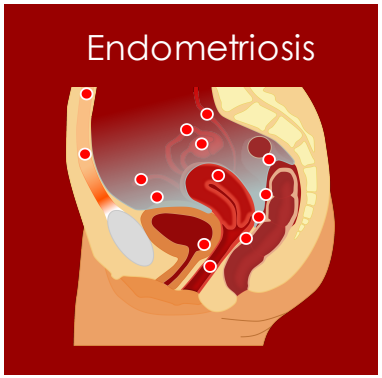



# Tratamiento Médico de la Endometriosis ***(Progestinas)***

| **Progesterona** | | | |
|---|---|---|---|
| AMP | Oral | 30 mg | diario |
| AMP Depot | SC | 150 mg | 3 meses |
| Dinogestona | Oral | 2 mg | diario |
| Dydrogestona | Oral | 20-30 mg | diario |
| Desorgestrel | Oral | 30 mcg | diario |
| Etonorgestrel | SC | | 3 años |
| Mirena | IU | | 5 años |
| **GnRH analogos** | | | |
| Luprón | IM | 3,75 mg | mensual |

35. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010;25:633-641
36. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associatedwith endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial . Fertil Steril 2009;91:675-81

Clínica Santa María  CLINICA DAVILA

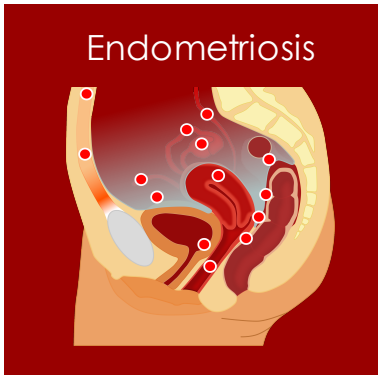



# Tratamiento Médico de la Endometriosis ***Mirena***

- Mirena libera 20 mcg/día de levonorgestrel, disminuye el dolor asociado a la endometriosis causada por endometriosis peritoneal y recto vaginal[37].
- Disminuye la recurrencia de la dismenorrea luego de la cirugía conservadora[37].
- Una revisión sistemática muestra 2 RCT y tres estudios observacionales prospectivos[38] que avalan el uso de Mirena en endoemtriosis.
- La evidencia sugiere que MIRENA disminuye la dismenorrea, Dolor Pélvico Crónico y dispareunia con una alta satisfacción del usuario y una significativa reducción en el nódulo endometriótico[39,40,41,42].


37. Viganö P, Somigliana E, Vercellini P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis: biological and clinical evidence. Womens Health 2007;3:207-214.
38. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel- releasing hormone system (LNG-IUS)—a systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:9-28.
39. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 1999;72:505-508.
40. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001;75:485-488
41. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Hum Reprod 2005;20:1993-8
42. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3-year follow-up. Hum Reprod 2005;20:789-793.

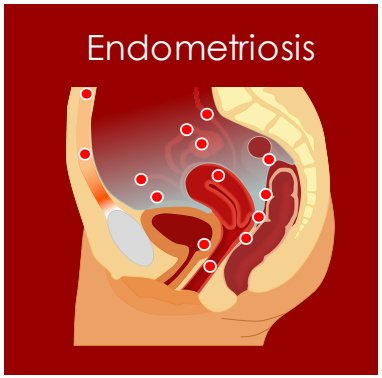
Clínica Santa María  CLINICA DAVILA




# Otros Tratamientos Médicos de la Endometriosis

- **Antagonistas de Progesterona**
  - RU-486 (Mifepristona)
  - ZK98299 (Onapristona)
  - ZK232011 Bloqueador de Receptores A y B de progesterona[43,44].
  - Resumen menstruación en 15 – 25 días
- **Gestrinona**
  - Es un 19 Nortestoreona derivado, disminuye los niveles de LH, FSH y estradiol degenerando implantes endometrióticos. Amenorrea del 50 a 100% dosis dependiente[45].
  - Resumen menstruación en 33 días[46].
  - Se da en dosis de 2.5 mg 2 veces por semana[47].


43. Fuhrmann U, Hess Stummp H, Cleve A, et al. Synthesis and biological activity of a novel, highly potent progesterone receptor antagonist. J Med Chem 2000;43:5010-6
44. Slayden OD, Chwalisz K, Brenner RM. Reversible suppression of menstruation with progesterone antagonists in rhesus macaques. Hum Reprod 2001;8:1562
45. Brosens IA, Verleyen A, Cornillie FJ. The morphologic effect of short- term medical therapy of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1215-21
46. Wingfield M, Healy DL. Endometriosis: medical therapy. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1993:7:813-38
47. Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL. A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1990;53:237-41

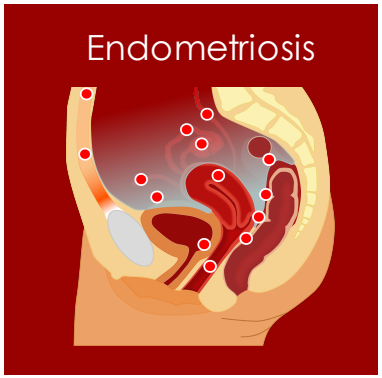



# Otros Tratamientos Médicos de la Endometriosis

- **Danazol**[48,49] (derivado de la etisterona)
  - Inhibe la secresión de GnRH
  - Inhibición directa de la esteridogénesis
  - Aumenta el clearence de $E_2$ y P.
  - Efecto agonista sobre el receptor androgénico endometrial
  - Efecto antagonista sobre el receptor estrogénico endometrial
  - Atenuación de la acción inmunológica reproductiva adversa

- Su mayor problema son los efectos androgénicos adversos así como sus efectos hipoestrogénicos, lo que hace que sea en general mal tolerado
  - Aumento de peso, disminución mamaria, fatiga, nausea, disminución de líbido, retención fluídos, acné, hirsutismo, bochornos, vaginitis atrófica[50].

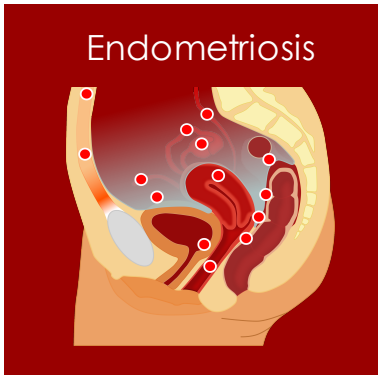
48. Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. Fertil Steril 1987;48:414-418.
49. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications. Am J Obstet Gynecol 1981;141:453-463.
50. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD000068.




# Otros Tratamientos Médicos de la Endometriosis

- **Análogos GnRH** [51,52]
  - Tratamiento por 3 meses es efectivo en mejorar el dolor post operatorio por 6 meses[51].
  - Luego de tto por 6 meses se pierde hasta un 6-8% de hueso trabecular[53,54].
  - El add back con estrógenos o progestinas busca minimizar la pérdida de hueso y las molestias tipo bochornos. Una buena medida es agregar tibolona desde un comienzo del tratamiento[55].

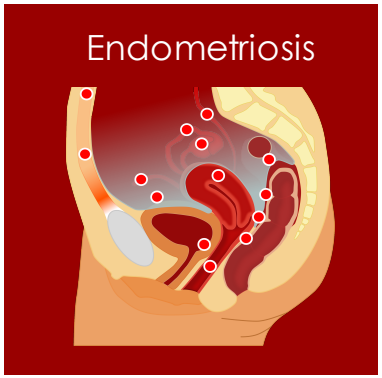

51. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. Fertil Steril 1997;68:860-4
52. Wingfield M, Healy DL. Endometriosis: medical therapy. Baillieres Clin Obstet Gynecol1993;7:813-8
53. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992;166:740-745.
54. Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, et al. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing agonists? J Clin Endocrinol Metab 1990;70:920-4
55. Sillem M, Parviz M, Woitge HW, et al. Add-back medrogestone does not prevent bone loss in premenopausal women treated with goserelin. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107:379-85




# Otros Tratamientos Médicos de la Endometriosis

- **Inhibidores de la Aromatasa** [56,57]
  - El tto con letrozol genera algunas supsicacias, mayormente en mujeres en edad fértil, ya que son estimuladores de la Ovulación y puedn generar quistes funcionales.
  - Se pueden asociar a ACOs[58].
  - Del mismo modo cuando se asocian a GnRH, son más potentes que GnRH solos.

56. Yano S, Ikegami Y, Nakao K. Studies on the effect of the new non- steroidal aromatase inhibitorfadrozole hydrochloride in an endometriosis model in rats. Arzneimittelforschung 1996;46:192-195.
57. Kudoh M, Susaki Y, Ideyama Y, et al. Inhibitory effects of a novel aromatase inhibitor, YM511, in rats with experimental endometriosis. J Steroid Biochem Mol Biol 1997,63:1-3
58. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. BJOG 2008;115:818-22

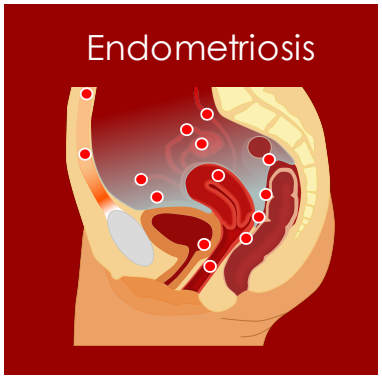



# Otros Tratamientos Médicos de la Endometriosis

- **Terapia no Hormonal**
  - Inhibición selectiva de TNF alfa
    - Redución de hasta un 64% del tamaño de las lesiones endometriósicas[61]. En monos, varios RCT han mostrado su eficiencia[62], sin embargo en un único estudio en humanos no hubo confirmación de estos efectos[61].
  - Pentoxifilina : No hay buenos resultados[63].
  - Agonistas del receptor activado de Proliferación de peroxisomas y otros moduladores de la respuesta inmunitaria tienen buen resultado[64,65,66,67].
  - Uso de acido retinoico e inmunomodulación como suplemento.
  - Hierbas medicinales Chinas[68].

61. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, et al. Ability of recombinant human TNF binding protein-I (r-hTBP-1) to inhibit the development of experimentally induced endometriosis in rats. J Reprod Immunol 2000;48:81-98
62. D'Hooghe TM, Kyama CK, Mihalyi AM, et al. The baboon model for translational research in endometriosis. Reprod Sci 2009;16:152-161.
63. Lv D, Song H, Li Y, et al. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD007677
64. Lebovic DI, Kir M, Casey CL, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. Fertil Steril 2004;82:1008-1013
65. Moravek MB, Ward EA, Lebovic m. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. Gynecol Obstet Invest 2009;68:167-170.
66. Ingelmo JM, Quereda F, Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon- alpha-2b in a murine model. Fertil Steril 1999;71:907-11
67. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with immune modulators loxoribine and levamisole. Fertil Steril 2000;72:135-141.
68. Flower A, Liu JP, Chen S, et al. Chinese herbal medicine for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD006568

# TRH en pacientes con HT + SOB por endometriosis

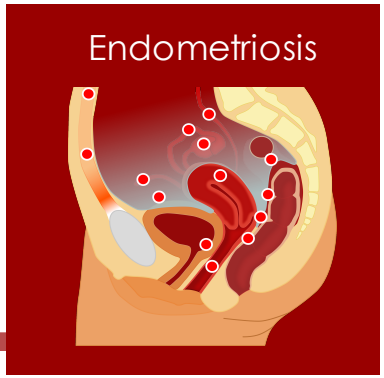



- Seguimiento a 46 meses tienen una tasa de recurrencia de hasta un 3,5 % lo que es bastante bajo[69].

60. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez–Esscudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. Fertil Steril 2002;77:303–8.

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA




# Neuro modulación

## Sacral Neuromodulation as a Treatment for Chronic Pelvic Pain

T. Marcelissen,* R. Jacobs,* P. van Kerrebroeck* and S. de Wachter†,‡

*From the Department of Urology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands*

**Purpose:** Chronic pelvic pain syndrome is a debilitating disease which often has a major impact on quality of life. A significant number of patients do not respond to conservative treatment and often no good alternative can be offered except radical surgery. Sacral neuromodulation is a well established therapy for patients with lower urinary tract dysfunction. This therapy has also been suggested to be useful in the treatment of chronic pelvic pain. Although currently no Food and Drug Administration approval exists for this indication, several studies have demonstrated promising results. We provide an overview of the published literature on sacral neuromodulation as a treatment for chronic pelvic pain.

**Abbreviations and Acronyms**

BPS = bladder pain syndrome

CPP = chronic pelvic pain

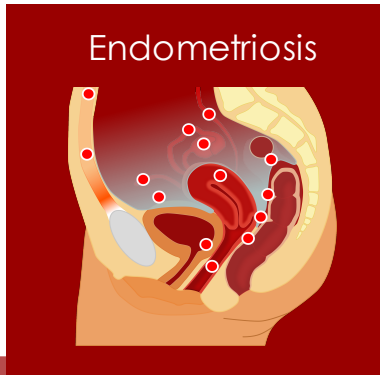
FDA = Food and Drug Administration

IC = interstitial cystitis

ICPI = Interstitial Cystitis Problem Index

0022-5347/11/1862-0387/0
THE JOURNAL OF UROLOGY®
© 2011 by American Urological Association Education and Research, Inc.
Vol. 186, 387-393, August 2011
Printed in U.S.A.
DOI:10.1016/j.juro.2011.02.2694

# Opinión del Comité de la AFS del 2014 respecto de endometriosis




ASRM PAGES

## Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Pain associated with endometriosis may involve many mechanisms and requires careful evaluation to confirm the diagnosis and exclude other potential causes. Both medical and surgical treatments for pain related to endometriosis are effective, and choice of treatment must be individualized. This document replaces the document by the same name last published in 2008 (Fertil Steril 2008;90:S260–9). (Fertil Steril® 2014;101:927–35. ©2014 by American Society for Reproductive Medicine.)

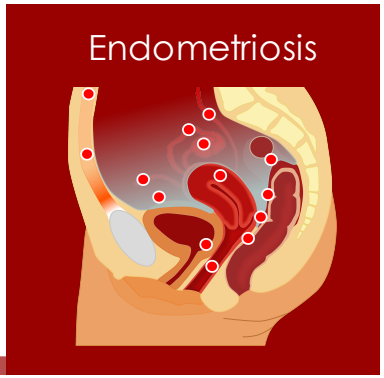
**Discuss:** You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at http://fertstertforum.com/asrmpraccom-pelvic-pain-endometriosis/

Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.*

* Download a free QR code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

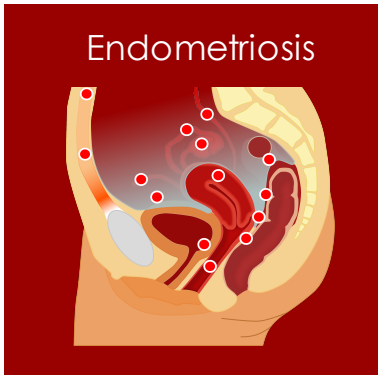
1. Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35

# Opinión del Comité AFS Manejo largo plazo




- Es mejor ver a la endometriosis como una enfermedad primeramente médica con un back-up quirúrgico.
- Personas con enfermedad superficial o sospecha de endometriosis deben ser tratadas médicamente, dejando la cirugía para :
  - Endometriomas grandes
  - Enfermedad papable que no responde a tratamiento médico
- Para aquellas personas con antecdentes de endometriosis y que le vuelven los síntomas, el tratamiento médico nuevamente es mejor.
- Siempre descartar otras patologías confundentes
- Evitar múltiples cirugías cuando sea posible ya que se provocarán mas adherencias y dsminuirá la reserva ovárica.
- Mujeres en edad fértil con endometriosis debe ser estimulada a que se embaraze lo antes posible.

1. Ferilty Steril 2014; vol101,4,927-35




# Gracias,

- ¿Quién decide cuando los médicos no están de acuerdo?
  Alexander Pope *(1688-1744) Poeta inglés.*

Clínica Santa María

CLINICA DAVILA