



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional De Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**T E S I S
“CORRELACIÓN ENTRE EL DOLOR PÉLVICO Y TERAPIA
DE REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES
POSTMENOPÁUSICAS CON ANTECEDENTE
DE ENDOMETRIOSIS SEVERA”**

**Que para obtener el título de
ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:
Dr. Jorge Luis Santibáñez Flores**

**Dra. Patricia Aguayo González
PROFESORA TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

**Dr. Arturo Arellano Eguiluz
DIRECTOR DE TESIS**

**Rafael Galván Contreras
ASESOR METODOLÓGICO**



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“CORRELACIÓN ENTRE EL DOLOR PÉLVICO Y TERAPIA DE REEMPLAZO
HORMONAL EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON ANTECEDENTE DE
ENDOMETRIOSIS SEVERA”**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Patricia Aguayo González

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción
Humana Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Arturo Arellano Eguiluz

Director de tesis
Adscrito a la Coordinación de Peri y Post-menopausia



Rafael Galván Contreras
Asesor Metodológico

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ABREVIATURAS:

ASRM: Asociación americana de medicina de la reproducción

TRH: Terapia de reemplazo hormonal

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades

DPC: Dolor pélvico crónico

ECA: Ensayo clínico aleatorio

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

DMO: Densidad mineral ósea

INDICE:

INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
MATERIALY MÉTODOS.....	18
CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE ESTUDIO.....	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	19
VARIABLE DEPENDIENTE.....	19
CATEGORIZACION DE VARIABLES.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIÓN.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN:

Introducción: La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales fuera del endometrio, siendo causa frecuente de dolor pélvico crónico e infertilidad. Es una patología que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. El tratamiento está encaminado a inducir un estado hipoestrogénico ya sea mediante tratamiento médico o quirúrgico ooforectomía con o sin histerectomía. Sin embargo este hipoestrogenismo en etapa premenopausica está asociado a efectos adversos que impactan de forma negativa en la calidad de vida de las pacientes. El uso de TRH (terapia de reemplazo hormonal) para contrarrestar el hipoestrogenismo está asociado a riesgo de recurrencia de dolor pélvico crónico así como a transformación maligna, sin embargo en este grupo de pacientes se debe considerar el uso de TRH, ya que el beneficio supera el riesgo. Actualmente no existen ensayos clínicos aleatorios, acerca de cuál es el tratamiento, dosis, o vía de administración.

Objetivo: Evaluar el dolor pélvico crónico con el uso de TRH en pacientes con antecedente de ooforectomía con o sin histerectomía secundario a endometriosis severa refractaria a tratamiento médico.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, en el que se comparó el dolor pélvico crónico en mujeres con antecedente de ooforectomía con o sin histerectomía que reciben TRH.

Resultados: Existe una correlación negativa entre el dolor pélvico con el uso de tibolona, correlación positiva con el uso de terapia a base de estrógenos.

Conclusión: En nuestro estudio se concluye que existe una correlación en sentido negativo, (aunque con débil cociente de determinación) entre el uso de TRH con tibolona y disminución del dolor pélvico crónico.

Palabras clave: Endometriosis, dolor pélvico crónico, terapia de reemplazo hormonal.

SUMMARY:

Introduction: Endometriosis is defined as the presence of endometrial glands outside the endometrium, being a frequent cause of chronic pelvic pain and infertility. It is a pathology that mainly affects women of reproductive age. The treatment is aimed at inducing a hypoestrogenic state either through medical treatment or surgical oophorectomy with or without hysterectomy. However, this hypoestrogenism in the premenopausal stage is associated with adverse effects that negatively impact on the quality of life of patients. The use of HRT (hormone replacement therapy) to counteract hypoestrogenism is associated with risk of recurrence of chronic pelvic pain as well as malignant transformation, however in this group of patients the use of HRT should be considered, since the benefit exceeds the risk. Currently there are no randomized clinical trials, about what is the treatment, dose, or route of administration.

Objective: To evaluate chronic pelvic pain with the use of HRT in patients with a history of oophorectomy with or without a hysterectomy secondary to severe endometriosis refractory to medical treatment.

Materials and methods: Retrospective study, in which chronic pelvic pain was compared in women with a history of oophorectomy with or without hysterectomy who receive HRT.

Results: There is a negative correlation between pelvic pain and the use of tibolone, positive correlation with the use of estrogen therapy.

Conclusion: In our study it is concluded that there is a correlation in the negative sense, (albeit with a weak determination factor) between the use of HRT with tibolone and decrease in chronic pelvic pain.

Key words: Endometriosis, chronic pelvic pain, hormone replacement therapy.

“CORRELACIÓN ENTRE EL DOLOR PÉLVICO Y TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON ANTECEDENTE DE ENDOMETRIOSIS SEVERA”.

INTRODUCCION

La endometriosis es un padecimiento ginecológico que afecta al 6-10% de mujeres en edad reproductiva¹. Dada su cronicidad y naturaleza recurrente, la endometriosis representa un desafío para el personal médico². Se define como la presencia de tejido endometrial, glándulas y estroma fuera de la cavidad uterina que contiene receptores para estrógenos, progestágenos, andrógenos y responde de manera similar a la influencias hormonales exógenas y endógenas, induciendo una reacción inflamatoria crónica, afectando negativamente la calidad de vida³. Es una condición estrógeno dependiente, generalmente limitada a la etapa reproductiva de la mujer, donde la producción estrogénica proviene principalmente del ovario. En la mayoría de los casos los síntomas se resuelven durante la menopausia, sin embargo, en pacientes posmenopáusicas los estrógenos se derivan de la administración exógena o de la producción extraovárica endógena⁴. Clínicamente se caracteriza por presentar: dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, fatiga e infertilidad, aunque algunas pacientes cursan totalmente asintomáticas. Su presencia no se limita a los órganos de la reproducción y de acuerdo con su extensión causa incapacidad y complicaciones diversas. Algunos factores de riesgo identificados son: edad, raza, estado socioeconómico, factores genéticos, familiares, factores inmunológicos, hormonales, tóxicos y ambientales.

ETIOLOGÍA

Múltiples teorías se han elaborado para explicar el origen de la endometriosis, entre las más aceptadas se encuentran: diseminación retrógrada del endometrio con implantación y crecimiento posterior, trasplante mecánico después de intervenciones quirúrgicas, metaplasia celómica, teoría de la inducción, diseminación linfática, vascular o directa del tejido endometrial, teoría de los restos embrionarios, teoría genética, teoría inmunológica y combinaciones de varias⁵.

Una propuesta más reciente sugiere que las células madre extrauterinas que se originan en la médula ósea pueden diferenciarse en tejido endometriósico. Aunque la menstruación retrógrada explica el desplazamiento físico de los fragmentos endometriales en la cavidad peritoneal, se necesitan pasos adicionales para el desarrollo de los implantes endometriósicos. Es necesario escapar del aclaramiento inmune, la unión al epitelio peritoneal, la invasión del epitelio, la neurovascularidad local y el crecimiento si la endometriosis se desarrolla a partir del paso retrógrado del endometrio. Colectivamente las investigaciones que involucran la fisiopatología de la endometriosis han revelado varias características moleculares bien respaldadas de esta enfermedad:

1. Predisposición genética
2. Dependencia de estrógeno
3. Resistencia a la progesterona
4. Inflamación

Aunque ninguna teoría de la patogénesis puede explicar todas las manifestaciones descritas de la endometriosis, la teoría de la menstruación retrógrada ha ganado una amplia aceptación como una explicación para la diseminación de las células endometriales^{6,7,8}.

EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia reportada de endometriosis es muy variable según la población estudiada con una prevalencia que va del 15% de mujeres en edad reproductiva y afecta 2-5% de mujeres en postmenopausia⁴. Otros autores refieren una incidencia que va del 6-10% en mujeres en edad reproductiva⁹.

CUADRO CLINICO

El DPC (dolor pélvico crónico) tiene múltiples etiologías y en muchas mujeres una causa específica puede permanecer incierta o desconocida. La endometriosis es causa común de DPC, que junto con la dismenorrea y dispareunia son algunos de los síntomas clásicos, además del malestar intestinal cíclico, fatiga, cansancio e infertilidad. La dismenorrea es la principal manifestación, informada en el 62% de

las mujeres, la prevalencia del DPC (57%), la dispareunia (55%), la infertilidad (40%) y la dismenorrea incapacitante (28%). Los síntomas de la endometriosis dependen de la ubicación de la enfermedad. La endometriosis profunda de la pelvis posterior se asocia con una mayor severidad de disquesia¹¹.

Signos: El útero puede estar fijo y en retroversión, con tumoraciones anexiales debido a endometriomas, que suelen estar adheridos al útero, la palpación de los mismos causa dolor. El hallazgo físico más frecuente es el dolor a la palpación en el fondo de saco de Douglas debido a múltiples nódulos dolorosos en los ligamentos uterosacros, que son más prominentes y dolorosos durante el periodo perimenstrual⁵.

MECANISMO DEL DOLOR

La inflamación crónica de la endometriosis se caracteriza por un aumento de citoquinas proinflamatorias sistémicas, locales y factores de crecimiento que están estrechamente relacionados con el dolor. La exposición a largo plazo a estas sustancias puede conducir a una sensibilización periférica caracterizada por hiperbaralgesia, sensibilización central y dolor miofascial. Se postula que la estimulación nociva repetitiva y persistente, la inflamación crónica y la lesión nerviosa alterarán el procesamiento del dolor, dando como resultado una sensibilización central. Es importante tratar los síntomas del dolor rápidamente para evitar esta afección⁹.

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de las mujeres con DPC debe incluir una historia clínica completa y un examen físico para descartar otras causas ginecológicas del dolor. Las causas no ginecológicas incluyen: síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial, trastornos del tracto urinario, trastornos de piso pélvico, entre otros⁹. El diagnóstico de la endometriosis se basa en la historia clínica, signos, síntomas, examen físico y técnicas de imagen (5). El estándar de oro para hacer el diagnóstico sigue siendo la visualización laparoscópica de las lesiones con confirmación

histológica. La laparoscopia también permite que la endometriosis sea estadificada por el sistema de puntuación revisado de la ASRM (Sociedad Americana Medicina de la Reproducción), el sistema de puntuación más comúnmente utilizado en la actualidad, definiendo objetivamente según la apariencia laparoscópica como¹¹:

- Mínima (etapa I)
- Leve (etapa II)
- Moderada (etapa III)
- Severa (etapa IV)

ESCALA DE DOLOR DE MANKOSKI

La escala de dolor Mankoski fue diseñada por Andrea Mankoski para crear una forma objetiva de describir la experiencia subjetiva del dolor de endometriosis, establece como 0 sin dolor y 10 como el dolor lo suficientemente grave como para causar la inconsciencia. En medio, hay gradientes de 1 y 2 como relativamente menor, 3-5 dolor como distracción, y 6 a 9 como progresivamente peor. A nivel 8, el dolor limita severamente la actividad física e incluso la lectura requiere esfuerzo. Nivel 9 se clasifica como cerca de delirio¹³.

ESCALA DE DOLOR DE MANKOSKI

0	Sin dolor
1	Molestia muy leve, cólicos leves ocasionales. No requieren medicamento.
2	Molestia leve, cólicos fuertes ocasionales. No requieren medicamento.
3	Molestia que llega a distraerme de alguna actividad. Analgésicos leves son suficientes (aspirina, ibuprofeno)
4	Molestia que puede ignorarse si realmente estoy concentrada en una actividad, pero en ocasiones puede distraerme. El analgésico me quita el dolor por 3 o 4 horas
5	Molestia que no puede ser ignorada por mas de 30 minutos. El analgésico reduce el dolor por 3 o 4 horas.
6	Molestia que no puede ser ignorada, pero aún puedo integrarme a mi actividad diaria. Fuertes analgésicos (codeína, narcóticos) reducen el dolor por 3-4 horas.
7	Molestia que hace difícil la concentración, interfiere con el sueño. Aún es posible realizar mis actividades con esfuerzo. Analgésicos fuertes son solo parcialmente efectivos.
8	Molestia que limita mi actividad en forma severa. Puedo leer y conversar pero con esfuerzo. El dolor me causa mareos o nausea.
9	Molestia que no me permite hablar. Llanto y quejidos incontrolables.
10	Inconsciente. El dolor causa pérdida de la conciencia.

Tomado de "Escala de medición del dolor de Andrea Mankoski, 1995"

TRATAMIENTO

Debemos reconocer que la endometriosis es una enfermedad crónica y progresiva que amerita tratamiento por que el avance de la misma origina complicaciones graves, siendo las más frecuentes intestinales y urinarias. El objetivo del tratamiento de la endometriosis generalmente conducirá a un estado hipoestrogénico ya sea médico o quirúrgico, el cual se asocia a morbilidad cardiovascular¹⁴. Debido a que las pacientes afectadas son jóvenes, se deberá considerar la TRH con el riesgo de

recurrencia o malignidad. Con el uso de TRH, se ha reportado un aumento aunque indefinido de recurrencia especialmente en aquellos casos graves ^{15,16}.

El tratamiento médico de primera línea de las mujeres con DPC relacionado con endometriosis debe comenzar con AINE (Antiinflamatorio No Esteroideo) o anticonceptivos combinados. Los AINE se deben usar al momento de la menstruación en mujeres con dolor cíclico, intermitente para aquellos con dolor cíclico intermitente o continuamente, según los síntomas del paciente o la respuesta al tratamiento inicial¹⁷.

TRATAMIENTO NO HORMONAL

Existen numerosos tratamientos para los síntomas de la endometriosis, que deben considerarse supresores en lugar de curativos. La selección de un régimen óptimo se basa en factores múltiples que incluyen la edad del paciente, deseo de fertilidad, la gravedad del dolor y el grado de la enfermedad, los factores adicionales incluyen costo, riesgos y efectos secundarios. El objetivo principal del tratamiento médico es el control del dolor, mejorar calidad de vida, preservar la fertilidad, prevenir la recurrencia y reducir los síntomas, eliminando la necesidad de cirugía¹⁸.

TRATAMIENTO HORMONAL:

Para las mujeres que deseen usar la TRH la recomendación es comenzarla poco después de la cirugía⁹. El tratamiento para pacientes que cursan con endometriosis es el uso de anticonceptivos hormonales (nivel B), progestágenos (nivel A), antiprogestágenos (nivel A) o agonistas de GnRH (análogo de GnRH) (nivel A) son las principales recomendaciones ya que se asocia a reducción del DPC¹⁷. Los anticonceptivos orales combinados, parches transdérmicos y anillos vaginales, junto con los AINE, son el tratamiento de primera línea para el dolor asociado a la endometriosis cuando no se desea el embarazo. La inhibición de la ovulación, la supresión de la función ovárica y la inducción de la decidualización seguida de atrofia del tejido endometriósico son los principales mecanismos para aliviar el dolor.

Esta estrategia de tratamiento está limitada por la recurrencia del dolor al suspender el tratamiento^{2,21}.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Puede ser conservador, cuando se realiza fulguración de los focos endometriósicos, resecan adherencias, restaura la anatomía pélvica, extracción o drenaje de los endometriomas y se preserva útero-ovarios¹⁹.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEFINITIVO

Reservado para pacientes con sintomatología severa, enfermedad extensa, infiltrativa o recurrente y sin deseo reproductivo, que no responde al manejo médico o quirúrgico conservador y que adicionalmente no desean preservar la fertilidad. Los ovarios deben ser conservados, sobre todo en mujeres jóvenes para evitar el inicio de TRH. La ooforectomía se sugiere solo en los casos de invasión total por endometriosis, en mujeres cercanas a la menopausia o en casos de patología ovárica coexistente. Las recomendaciones del CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades) consideran el tratamiento quirúrgico definitivo es decir histerectomía con ooforectomía y extirpación de todas las lesiones endometriósicas en mujeres que han completado su deseo de fertilidad y no respondieron a tratamientos conservadores^{19,20}.

CONSECUENCIAS DE LA CIRUGÍA RADICAL PARA LA ENDOMETRIOSIS:

Al encontrarse lejos de la menopausia fisiológica requieren de TRH con sus limitantes, sin embargo su uso en términos de prevención de masa ósea, enfermedad cardiovascular y reducción de síntomas de hipoestrogenismo, superan los riesgos. Aunque la probabilidad puede ser leve existen informes de cambios en pacientes que reciben TRH¹⁹. Después de la menopausia quirúrgica, los síntomas relacionados, incluyendo síndrome vasomotor, sofocos y cefalea, pueden ser graves y abruptos, especialmente en mujeres jóvenes. La posible reducción en la masa ósea también es motivo de preocupación. Las mujeres jóvenes que tienen una menopausia quirúrgica pasarán muchos años de su vida en un estado de

deficiencia de estrógeno, lo que aumenta riesgos. Los efectos adversos potenciales de la hipoestrogenemia en otros sistemas como el tracto genitourinario son bien conocidos. La atrofia urogenital causará malestar vaginal, disuria, dispareunia e infección recurrente del tracto urinario. Si bien esos síntomas son angustiosos a cualquier edad, pueden ser particularmente debilitantes para una mujer joven que se ha sometido a una menopausia quirúrgica. Los problemas psicosexuales como consecuencia de la falta de estrógeno en este grupo de edad son un problema importante, aunque la relación entre las hormonas y la libido no está clara. Los estudios observacionales han demostrado que las mujeres con ooforectomía informan con mayor frecuencia deterioro sexual posiblemente por disminución de niveles de testosterona circulantes. La menopausia temprana se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁴.

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

Estrógenos sin oposición vs terapia combinada: Como los receptores estrogénicos y progestacionales se encuentran expresados en tejido endometrial ectópico, se espera que la adición de un progestágeno reduzca la posibilidad de hiperplasia y malignidad en la endometriosis residual¹⁸.

Terapia cíclica vs continua: Las preparaciones combinadas continuas parece ser preferibles a las preparaciones secuenciales, ya que se sabe que los síntomas de la endometriosis fluctúan cíclicamente. Las preparaciones combinadas continuas se han utilizado ampliamente como terapia complementaria, los datos sobre este enfoque terapéutico respaldan que es una preparación óptima²².

Tibolona: Parece ser un tratamiento ideal en pacientes con antecedente de endometriosis, es un profármaco que ejerce sus efectos a través de sus tres metabolitos dentro del endometrio el principal metabolito activo es el isómero D4, que crea un endometrio atrófico, en teoría ejerce el mismo efecto sobre el tejido ectópico de la endometriosis^{14,23}.

Estrógenos y testosterona: Los implantes de estrógenos deben considerarse cuidadosamente debido a los niveles hormonales suprafisiológicos, pueden incrementar el riesgo de recurrencia o malignidad, aunque existen estudios contradictorios, parece ser que la TRH no estimula los síntomas de endometriosis a pesar de que se encuentran niveles elevados de estradiol (810 pmol/l), probablemente debido a la administración conjunta con testosterona está asociada con la supresión de la expresión del receptores de estrógenos y puede tener el beneficio adicional de mejorar la libido, en este grupo de mujeres²⁴.

Terapia de reemplazo hormonal:

La TRH sin oposición de estrógenos está asociada a incremento de riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial, la endometriosis al estar compuesta principalmente de tejido endometrial ectópico, puede ser sensible a la reactivación o la transformación maligna si se expone a estrógenos. El riesgo de recurrencia de la endometriosis con TRH permanece desconocido. Hay escasez de ensayos clínicos que estiman este riesgo. En primer lugar, el número de casos de recurrencia parece ser muy pequeño, por lo que es poco probable que se pueda realizar un estudio de poder estadístico suficiente. En segundo lugar, el diagnóstico de recurrencia sobre la base de los síntomas y el diagnóstico preciso de recurrencia solo puede confirmarse mediante una segunda laparoscopia, un procedimiento que podría imponer un riesgo significativo, especialmente en pacientes con cirugía previa. En tercer lugar, existe evidencia de que la endometriosis puede no ser una enfermedad única, sino una entidad heterogénea con diferentes subtipos, lo que hace que la comparación de los efectos de la TRH en diferentes pacientes sea bastante difícil¹⁴. Más preocupante es el riesgo de transformación maligna de los focos residuales de endometriosis ya que la posibilidad de transformación maligna y coexistencia de endometriosis se ha descrito. Algunos estudios sugieren que las mujeres con endometriosis tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, comparado con la población general. La incidencia exacta de la transformación maligna en la endometriosis es desconocida. Se postula que el

hiperestrogenismo, ya sea endógeno o exógeno, puede ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer por endometriosis^{14,15,16}.

Los beneficios de la TRH son bien conocidos, sin embargo implica algunos riesgos, en ocasiones superados por los beneficios, ya que la dependencia hormonal de la endometriosis es evidente^{14,18}

Existen numerosos informes de casos sobre endometriosis posmenopáusia, especialmente localizada en ovarios o en sitios extragenitales (intestino, intestinos, vejiga, uréter, pulmón, hígado y piel¹.

¿LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL ES APROPIADA PARA PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS?

Teniendo en cuenta la morbilidad del hipuestrogenismo en este grupo de pacientes, sin duda hay un papel importante de la TRH en términos de prevención de riesgos y tratamiento de los síntomas. El efecto de la deficiencia estrogénica en la salud y calidad de vida a largo plazo no debe subestimarse. En la declaración de consenso sobre la TRH emitida por el British Menopause Society Council, se recomienda que a las mujeres con menopausia prematura se les debe ofrecer la TRH normalmente hasta la edad de la menopausia natural (50 años). Existe un acuerdo general de que el beneficio de la TRH para estas mujeres supera por mucho los riesgos potenciales^{14,21}.

¿Cómo deben tratarse los síntomas de la menopausia en mujeres con antecedentes de endometriosis?

Aunque no es posible descartar la posibilidad de que la TRH pueda causar dolor y/o recurrencia de la enfermedad en mujeres con endometriosis, no existe evidencia que respalde la privación de este tratamiento de las mujeres severamente sintomáticas para aliviar sus síntomas menopáusicos. En las mujeres con menopausia inducida quirúrgicamente debido a la endometriosis, la terapia con estrógeno/progestágeno o tibolona puede ser efectiva para el tratamiento de los síntomas menopáusicos¹⁹. El CDC recomienda que en las mujeres

posmenopáusicas después de histerectomía y con antecedentes de endometriosis, deben evitar el tratamiento con estrógenos sin oposición. Sin embargo, el beneficio teórico de evitar la reactivación de la enfermedad y la transformación maligna de la enfermedad residual debe equilibrarse con el aumento de los riesgos sistémicos asociados con la combinación de estrógeno/ progestágeno o tibolona¹⁷. Se estima que los síntomas son aproximadamente del 10% en 1 año hasta un 40-50% en 5-7 años. Se recomienda la conservación ovárica en mujeres menores de 40 años. En última instancia, el paciente debe elegir entre un mayor riesgo de recurrencia en comparación con la menopausia quirúrgica^{9,22,25}.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados, acerca de cuál es el tratamiento, dosis o vía de administración para el manejo de pacientes jóvenes con insuficiencia ovárica primaria (ooforectomía bilateral) con antecedente de endometriosis severa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la endometriosis produce una gravedad variable de síntomas. El tratamiento durante la edad reproductiva implica inducir un estado hipoestrogénico para evitar la progresión de la enfermedad, sin embargo el hipoestrogenismo puede afectar significativamente la calidad de vida. Además, la disminución de los niveles de estrógenos sistémicos se considera un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y ósea. Para algunas mujeres puede ser necesaria la ooforectomía bilateral con o sin histerectomía, sin embargo esto conlleva a insuficiencia ovárica primaria. La decisión de prescribir o no la TRH en general, y en particular en mujeres jóvenes, es por lo tanto una decisión clínica compleja. Se cree que la TRH puede aumentar la recurrencia de la enfermedad debido a su efecto sobre los depósitos de endometriosis residual en la pelvis e incluso de transformación maligna en la postmenopausia. La evidencia en la literatura no es lo suficientemente fuerte como para realizar una recomendación acerca de cuál es el tratamiento más efectivo en pacientes jóvenes con ooforectomía bilateral y se requieren más estudios clínicos aleatorios para sostener alguna recomendación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación existente entre el DPC y el uso de TRH en pacientes con antecedente de ooforectomía bilateral que no responden a tratamiento médico?

- Hipótesis alternativa: Existe una relación lineal (correlación) en sentido negativo entre el uso de TRH y el DPC en pacientes con endometriosis.
- Hipótesis nula: No existe correlación entre el uso de TRH y el DPC en pacientes con endometriosis.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la correlación entre el DPC y el uso de TRH en pacientes con antecedente de ooforectomía bilateral con o sin histerectomía secundario a endometriosis severa refractaria a tratamiento médico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar el efecto de la TRH sobre el DPC en pacientes con antecedente de ooforectomía bilateral con o sin histerectomía secundario a endometriosis severa refractaria a tratamiento médico.

Dar a conocer los resultados y experiencia institucional en materia de DPC secundario a endometriosis severa en el INPer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo a mujeres en edad reproductiva con antecedente de ooforectomía bilateral por falta de respuesta a manejo médico en el Instituto Nacional de Perinatología 2005 a 2017.

La menopausia quirúrgica se definió como la menopausia debido a la extirpación quirúrgica de ambos ovarios, con o sin histerectomía.

Las participantes se agruparon en 3 grupos de acuerdo al tipo de tratamiento iniciado, 1.-Estrógenos 2.-Tibolona 3.-Control, se consideró la recurrencia de dolor pélvico no menstrual y dispareunia como signo de recurrencia del dolor pélvico.

CLASIFICACIÓN DE TIPO DE ESTUDIO

1. Finalidad del estudio: Analítica
2. Secuencia temporal: Transversal (1 sola medición)
3. Control de la asignación: Observacional (no experimental= no hay intervención por parte del investigador)
4. Por inicio del estudio respecto a la cronología de los hechos: Retrospectivo

Criterios de selección

Criterios de entrada

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Mujeres con endometriosis severa en quienes se realizó ooforectomía quirúrgica por falta de respuesta a tratamiento médico.

Criterios de salida:

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
- Pacientes de género femenino en menopausia
- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**
- Pacientes que no tienen datos requeridos para la base establecida.

VARIABLE INDEPENDIENTE: TRH, estrógenos o tibolona

VARIABLE DEPENDIENTE: DPC en pacientes con endometriosis

Categorización de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	CATEGORIZACIÓN	DEFINICIÓN
Dolor pélvico crónico	Cualitativa en sentido ordinario, en este caso se uso una escala para medir este dato clínico = Cuantitativa discreta	El dolor es un síntoma complejo, que puede ser la principal y la más frecuente manifestación de muchas enfermedades, que genera en el paciente una experiencia sensorial y emocional desagradable. El dolor pélvico crónico es uno de los síndromes de dolor crónico, persiste durante 6 meses o más, en el cual existe controversia en cuanto a su definición , etiología, causas ginecológicas y no ginecológicas, factores psicosocioculturales, diagnóstico y abordaje terapéutico.
Estrógenos	Variable cuantitativa discreta	Derivados químicos del ciclo pentanoperhidrofenantreno, 3 anillos ciclohexanos, y un anillo de ciclo pentano. Tienen 18 átomos de C. Los estrógenos actúan a través de sus receptores (RE) α y β
Tibolona	Variable cuantitativa discreta	Esteroides sintéticos que por si mismo está desprovisto de acción biológica, pero los metabolitos que resultan del proceso bioquímico le confiere actividad estrogénica, androgénica y progestacional. Actúa en SNC, cardiovascular tejido mamario, hueso, endometrio, actividad sexual. De esta manera alivia el síndrome climatérico, inhibe la proliferación endometrial y mamaria sin tener efecto negativo sobre el aparato cardiovascular.

Categorización de variables por causalidad

CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES POR CAUSALIDAD

Tratamiento con estrógenos	Independiente
Tratamiento con tibolona	Independiente
Dolor pélvico crónico	Dependiente

RESULTADOS

Se formaron 3 grupos en este estudio

Grupo 1: Estrógenos/ N=16 pacientes

Grupo 2: Tibolona/ N=6 pacientes

Grupo 3: Sin tratamiento/ N=3 pacientes

DETERMINACIÓN DE LA P

Se calculó el análisis de varianza (ANOVA) de un solo sentido para 3 grupos, tomando como base la media, la desviación estándar y el número de sujetos en cada grupo (para cada grupo), para establecer si existió diferencia estadísticamente significativa entre grupos para variables cuantitativas: edad, peso, etc. con base a valor de $p < 0.05$.

Características demográficas de la población

Tipo de paciente	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	*p
Edad	33.33 ± 4.50	43 ± 5.29	37 ± 6.24	0.002
Gesta	1.66 ± 1.52	1.66 ± 0.57	0.50 ± 0.70	0.367
Años de cirugía	4.93 ± 0	3.66 ± 2.08	7.50 ± 3.53	0.005
Edad al momento de cirugía	37.00 ± 14.14	40.66 ± 1.41	32 ± 1.45	0.579
Peso	62.95 ± 11.31	68 ± 5.65	67.60 ± 0.70	0.489
Talla	1.55 ± 0.06	1.60 ± 0.03	1.60 ± 0.01	0.090
IMC	27.36 ± 2.96	26.38 ± 3.18	26.39 ± 3.81	0.990

INTERPRETACIÓN

Al realizar análisis de Varianza para 3 grupos, sólo se determinó diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$), para la edad de las pacientes y años de cirugía, en el resto de variables (edad al momento de hacer la cirugía, peso, talla, IMC), no se encontró diferencia significativa entre los 3 grupos.

Tratamiento con estrógenos o tibolona

GRUPO 1 y 2: Tratamiento con estrógenos o tibolona N=22 /dolor pélvico

Cálculo de correlación de Pearson (r) para las variables cuantitativas:

Variable X	Variable Y	Coefficiente de correlación de Pearson (r)	N	Coefficiente de determinación r^2	Coefficiente de determinación en %
Terapia estrógenos o tibolona	Dolor (valores numéricos)	-0.32213907696158	22	0.103684	10.36%

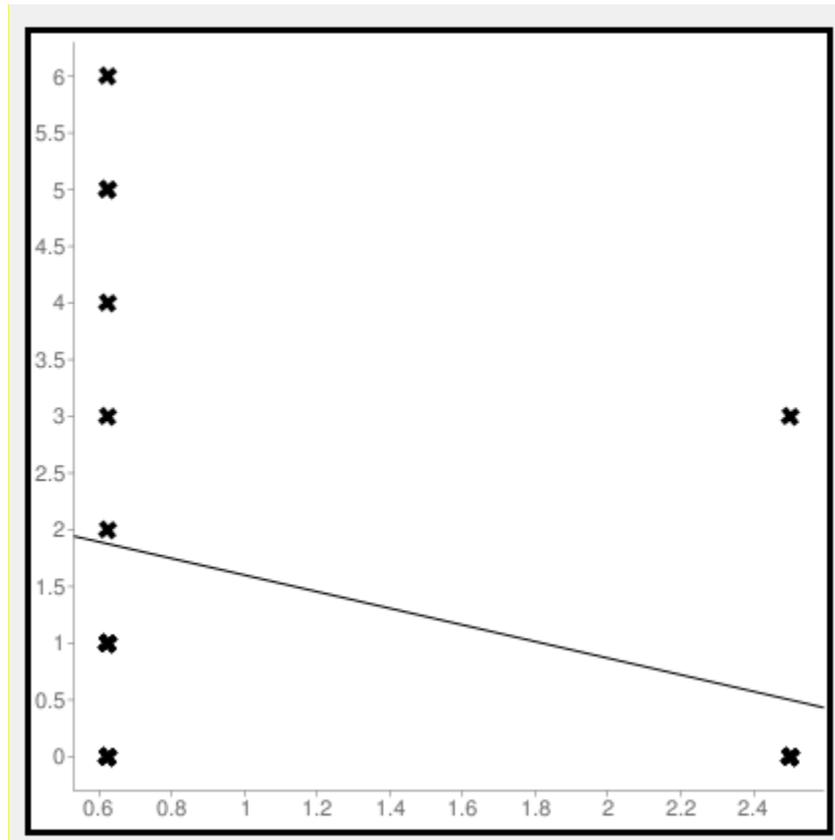
Cálculo de correlación de Pearson (r) para las variables cuantitativas:

n	Dosis administrada
Grupo	
22	0.625,2.5, 0.625, 2.5, 0.625, 0.625, 0.625,
T. Estrógeno	0.625,2.5,0.625,0.625,2.5,
	2.5,0.625,0.625,0.625,0.625,0.625,0.625,0.625,0.625,2.5
22: Dolor	0,0,1,0,0,0,3,0,0,1,4,0,0,6,2,5,1,0,1,5,1,3

Interpretación: Se observa una correlación de Pearson r en sentido negativo, aunque cercana a cero ($r = -0.32213907696158$) entre el uso de terapia de reemplazo, estrógenos/tibolona y el dolor pélvico crónico en las pacientes analizadas, al calcular el coeficiente de determinación, se obtiene un valor de 10.36%, lo cual revela, que si bien la administración de la terapia se asocia a disminución de dolor, la asociación es débil, ya que es menor al 20%

Posteriormente se determinó una regresión lineal simple para describir una relación gráfica entre dos variables a través de una ecuación de una línea recta, llamada línea de mejor ajuste, que modela más de cerca esta relación (representación gráfica de la relación entre las 2 variables: Tratamiento estrógenos o tibolona/ dolor pélvico crónico).

Terapia Reemplazo hormonal (Estrógenos o tibolona/ Dolor pélvico crónico)/ N=22



Respecto al grupo sin tratamiento (grupo 3) al no haber intervención terapéutica o intervención alguna la r es de 0, variables no correlacionables.

DISCUSIÓN

El dolor pélvico crónico ocurre frecuentemente como consecuencia de afecciones ginecológicas y no ginecológicas. La endometriosis es una enfermedad cuya dependencia hormonal es bien conocida⁴. Es más frecuente en los años reproductivos y rara después de la menopausia¹. Aunque existe un acuerdo sobre los beneficios de la TRH en mujeres no seleccionadas, existen algunas condiciones donde el uso de la TRH es controvertida o incluso contraindicado¹⁰. El tratamiento médico inicial de la endometriosis suele ser empírico, el tratamiento quirúrgico puede ser conservador o radical y se reserva a pacientes con endometriosis severa que no responde a manejo médico, enfermedad recurrente, infiltrante o con edad

cercana a la menopausia. Cualquiera que sea el tratamiento, éste tiene como objetivo inducir un estado hipoestrogénico, que tiene un impacto negativo en la calidad de vida, por el síndrome vasomotor asociado, así como disminución de densidad mineral ósea, atrofia urogenital, alteración psicosexual e incremento de riesgo cardiovascular. Teniendo en cuenta la morbilidad significativa del hipoestrogenismo en este grupo de pacientes, sin duda hay un papel importante de la TRH. Sin embargo en la literatura existe controversia acerca de su uso, ya que está asociado a recurrencia de endometriosis, dolor pélvico crónico^{10,19} e incluso a transformación maligna^{15,16}. Otros estudios sugieren que no existe evidencia sustentable y se requieren mas estudios clínicos aleatorios para el uso de TRH en este tipo de pacientes^{1,9}. ya que la endometriosis es una afección recurrente, la recurrencia podrían ser inducida por la TRH, se han informado tasas de recurrencia del 16% al 52% y se han propuesto dos causas diferentes: la persistencia del tejido ovárico y la estimulación de los receptores de esteroides del tejido atrófico por los estrógenos exógenos¹⁰. Al no existir lineamientos sobre el tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la recurrencia de dolor pélvico en pacientes con ooforectomía, en quienes se inició TRH a base de estrógenos o tibolona. Nuestro estudio arroja que existe una correlación negativa del dolor pélvico con el uso de tibolona y correlación positiva con el uso de terapia estrogénica probablemente por reactivación de focos endometriósicos residuales. Resultados que concuerdan con el estudio realizado por Fedele L. Et al en su estudio prospectivo aleatorio, que incluyó a 21 mujeres estudiadas durante 12 meses, en el que se sugirió que la tibolona podría ser una TRH segura en mujeres con endometriosis residual¹⁸.

Fortalezas: Este estudio es la base para generar conocimiento más sólido, se requiere continuar con este trabajo para incorporar más pacientes (incrementar el tamaño muestral) e incorporar a futuro controles para establecer un estudio con nivel de evidencia III de causalidad, tipo Casos y controles, además, no se cuenta con publicaciones previas sobre este tema generadas en el INPer y en México.

Las debilidades del estudio son que las consideraciones concluyentes sobre los efectos de la TRH no pueden basarse en nuestros resultados ya que la serie fue pequeña. Por otro lado, dichos casos afortunadamente no son muy frecuentes y las series comparables no han sido reportadas. En nuestro estudio, la recurrencia de dolor pélvico se observó principalmente en las pacientes tratadas con estrógenos. A la luz de estas observaciones y nuestros resultados, creemos que la tibolona es un fármaco cuya seguridad y beneficios ha sido demostrada y puede considerarse una opción terapéutica en pacientes con antecedente de tratamiento quirúrgico radical. La tasa de recurrencia de dolor pélvico con THR en mujeres que han tenido una histerectomía total y ooforectomía, de acuerdo a la literatura es muy baja, por lo tanto, la TRH no debe estar contraindicada. Aunque faltan estudios a gran escala, existe un consenso general de que los beneficios de su uso superarían ampliamente sus riesgos. Si hay alguna recurrencia de dolor pélvico, se debe suspender. Estas consideraciones son importantes, ya que muchas de los pacientes en quienes se induce menopausia quirúrgica son relativamente jóvenes en el momento de la cirugía y la hipoestrogenemia prolongada conduciría a una morbilidad significativa a largo plazo.

CONCLUSIÓN:

- En nuestro estudio se concluye que existe una correlación en sentido negativo, (aunque con débil cociente de determinación) entre el uso de TRH y la disminución del dolor pélvico crónico.
- La correlación en sentido negativo débil puede deberse al tamaño muestral pequeño, existiendo la posibilidad de que si se incrementa el tamaño, incrementará también la fuerza de correlación que se reporta en la literatura.
- Los grupos que se analizaron, tuvieron características demográficas distintas en la variable referente a edad y años de cirugía.

Propuestas: Realizar un estudio de casos y controles con mayor número de muestra, y realizar seguimiento con densitometría para evaluar el impacto que tiene la intervención (tibolona) en DMO.

Con base a un estudio diseñado se podría establecer una recomendación para el mejor tratamiento de reemplazo hormonal para las pacientes sometidas a ooforectomía bilateral secundario a endometriosis severa.

Bibliografía:

- 1.- Moen M. et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *ELSEVIER*.2010;(67):94-97.
- 2.- Mohamed A et al. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2018;1-15.
- 3.- O. Richard et al. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril*.2012;98(3):1-19.
- 4.-Polyzos N. et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*.2011;9:90:1-5.
- 5.-*Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):697-710.
- 6.- Ziegler Domonique et al. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730–738.
- 7.- Sourial S. Review article: Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine*.2014;1-9.
- 8.- Streuli I. et al. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition.*Climateric*.2017;(20):138-143.
- 9.- Falcone T. et al.Clinical Expert Series Clinical Management of Endometriosis. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*.2018.(0):1-15.
- 10.- Matorras R. et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *FERTILITY AND STERILITY*.2002;(2):303-308.
- 11.- Management of women with endometriosis Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology ESHRE Endometriosis Guideline Development Group September. 2013.1-96
- 12.- Neil P. Johnson “Consensus on current management of endometriosis” *Human Reproduction*, Vol.28, No.6 pp. 1552–1568, 2013

- 13.- Tabla 2 “Escala de medición del dolor de Andrea Mankoski, 1995”
- 14.- Soliman F. et al. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climateric*. 2006;9:325–335.
- 15.- Taniguchi M. New knowledge and insights about the malignant transformation of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*2017; (43)1093–1100.
- 16.-Melin S. The risk of malignancy in women with endometriosis. Thesis of doctoral Degree.2010
- 17.- Dunselman G. et al ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*.2014;(29)400-412.
- 18.- Fedele L. et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *ELSEVIER*.1999; 189–193.
- 19.- Al Kadri H. et al. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause (Review). *The Cochrane Library*.2010;(11)1-29.
- 20.- Gambone J. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *FERTILITY AND STERILITY*.2002;(78):961-972.
- 21.- ACOG Updates Guideline on Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Practice Guidelines American Family Physician*.2011;(83):84-85.
- 22.- Bayoglu Y. et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertility and Sterility*. 2011;(95):492-496.
- 23.- García M. et al. Endometriosis in a postmenopausal woman without previous hormonal therapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*.2009(3):1-3.
- 24- The role of hormone replacement therapy in women with a current or past history of endometriosis. *JOURNAL OF THE BRITISH MENOPAUSE SOCIETY*, March 2000.19-22.

25.- Bernanda N. et al. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2017;(209):67–71.