Rev Obstet Ginecol Venez. 2025; 85 (2): 189-194.
https://doi.org/10.51288/00850210

Tratamiento médico con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en pacientes con endometriosis

Ricardo Molina Rodríguez.[1]

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar los efectos de la terapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y terapia hormonal complementaria en pacientes con endometriosis, sobre los síntomas y el comportamiento en la de la densidad mineral ósea.*
Métodos: *El estudio es descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Constituido por 364 pacientes que acudieron a la consulta de endometriosis en Valencia, Venezuela. La muestra incluyó pacientes con endometriosis, que recibieron tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas durante 15 meses y tratamiento hormonal complementario durante 18 meses.*
Resultados: *De 364 pacientes con endometriosis el 79 % con síntomas de dolor al inicio, tuvo a los 3 meses una mejoría notable. El 93 % con densitometría mineral ósea normal, iniciaron tratamiento, a los 6 meses el 77 % eran normales y a los 12 meses el 75 % permanecían normales. Otro grupo, el 5 % al inicio presentaban osteopenia, a los 6 meses aumentó a un 11 % y a los 12 meses a 20 %, a los 6 meses se agrega un grupo de 2 % con osteoporosis que a los 12 y a los 18 meses se mantiene en 5 % de todas las pacientes*
Conclusión: *Se pudo evidenciar que el tratamiento médico con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas con terapia complementaria es bastante eficaz para el alivio de los síntomas y control de la endometriosis. La disminución de la masa mineral ósea no es muy relevante si reciben tratamiento hormonal complementario.*

Palabras clave*: Dolor relacionado con endometriosis, tratamiento médico, análogo de hormona liberadora de gonadotropinas, GnRH, terapia complementaria, densitometría mineral ósea*

Medical treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) analogues in patients with endometriosis

SUMMARY

Objective: *To evaluate the effects of therapy with Gonadotropin-Releasing Hormone analogues and add back hormone therapy in patients with endometriosis, regarding the symptoms and behavior of bone mineral density.*
Methods: *The study is descriptive, retrospective and longitudinal. 364 patients who attended the endometriosis clinic in Valencia, Venezuela. Patients with endometriosis received treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues, for 15 months and add back hormonal treatment for 18 months.*
Results: *Of 364 patients with endometriosis, 79% had pain symptoms at the beginning, with notable improvement after 3 months; 93% with normal bone mineral densitometry began treatment, at 6 months 77% were normal and at 12 months, 75% remained normal. In the other group, 5% initially presented with osteopenia, after 6 months it increased to 11% and after 12 months to 20%, after 6 months a 2% group with osteoporosis joins which at 12 and 18 months remains at 5% of all patients*
Conclusion: *Medical treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues with add back therapy is quite effective in relieving symptoms and controlling endometriosis. The decrease in bone mineral mass is not significant if patients receive hormonal treatment.*

Keywords: *Pain related to endometriosis, Medical treatment, Gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH, complementary therapy, Add back therapy, Bone mineral densitometry*

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad que afecta a las mujeres en edad reproductiva, se puede llamar la enfermedad de las mil caras ya que se puede manifestar de muchas formas, es una enfermedad benigna la cual se caracteriza por la aparición y crecimiento de tejido

[1]Adjunto II - Coordinador de la consulta de Endometriosis. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Valencia. Estado Carabobo. Venezuela. Correo para correspondencia: ricardoemolinar@gmail.com

Forma de citar este artículo: Molina RR. Tratamiento médico con análogos de GnRH en pacientes con endometriosis. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(2):189-194. DOI: 10.51288/00850210

endometrial (glándulas y estroma) fuera de cavidad uterina, este tejido va a presentar las modificaciones por efecto hormonal igual al que tapiza el interior del útero, como se sabe es una patología estrógeno dependiente. Estos cuadros cíclicos por el efecto hormonal, conllevan a presentar cuadros clínicos inflamatorios y de adherenciales, por lo que los síntomas habituales incluyen dolor e infertilidad. El dolor en las pacientes con endometriosis puede ser intenso y debilitante y, a menudo, puede interferir en las actividades diarias, el trabajo y la vida social (1).

Se puede presentar de diferentes maneras, incluidos períodos dolorosos durante o después de las relaciones sexuales, dolor al orinar o defecar, malestar pélvico general, dolor pélvico crónico, todo esto puede conllevar a la paciente a un gran impacto psicológico y emocional, de allí la importancia de tratar esta enfermedad. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se han utilizado en las pacientes con dolor moderado e intenso asociado a la endometriosis. En estudios realizados no se ha evidenciado una diferencia notable en el alivio del dolor entre los GnRH y el danazol. Otros medicamentos utilizados para aliviar el dolor en la endometriosis son analgésicos, progestágenos, que a su vez incluyen sistemas intrauterinos, anticonceptivos orales combinados y levonorgestrel (1).

Los análogos de la GnRH son un grupo de fármacos indicados con frecuencia para tratar la endometriosis, siendo bastante efectivo para reducir el dolor en estas pacientes, su mecanismo de acción es la inhibición de la liberación de gonadotropina de la hipófisis a través de una regulación negativa del receptor, reduciendo los niveles hormonales (estrógeno - progesterona) y así inducen a un estado de hipoestrogenismo transitorio, lo que produce síntomas menos dolorosos al suprimir los implantes endometriósicos. Aunque generalmente son bien tolerados y con buena efectividad para el alivio del dolor, estos medicamentos tienen sus efectos secundarios debido al hipoestrogenismo, como son síntomas vasomotores, cambios de humor, pérdida de la libido, sequedad vaginal y reducción de la densidad mineral ósea (DMO). Las vías de administración de estos medicamentos son intranasales, inyección subcutánea o intramuscular y, actualmente, por vía oral (2). Lamentablemente, el efecto secundario por la supresión de estrógeno conlleva a una acelerada pérdida de la masa mineral ósea, tal como se observa después de la menopausia. Esto es crítico ya que podría aumentar el riesgo de estas mujeres de padecer fracturas o desarrollar osteoporosis.

La *Food and Drug Administration* (FDA), ha limitado el uso de análogos de GnRh a un período de 6 meses, extensible como máximo a 12 meses desde el comienzo de la terapia. La causa fundamental de esta limitación es la pérdida de masa mineral ósea que sigue a regímenes más largos de tratamiento (3). Para poder evaluar la posibilidad de presentar este riesgo de disminución de fortaleza del hueso, se puede utilizar la densitometría ósea que permite la medición de la densidad mineral ósea en diferentes partes del esqueleto, con el objetivo de realizar el diagnóstico de osteoporosis y predecir el riesgo de fractura, tomar decisiones terapéuticas y poder evaluar la respuesta a tratamiento. Este estudio es considerado el estándar de oro para diagnosticar osteoporosis con muy buena exactitud y precisión, fue aprobado para su uso por organismos internacionales. Entre las recomendaciones para realizar un estudio de densitometría mineral ósea se encuentran los usuarios de glucocorticoides, inhibidores de aromatasa, agonistas y antagonistas de GnRH, tiazolidinedionas, inhibidores de calcineurina como ciclosporina y tacrolimus (4).

Los criterios del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de osteoporosis se basan en la medición de DMO, mediante DEXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), en columna lumbar (L2-L4), en el tercio proximal del fémur o antebrazo. A fin de facilitar la valoración de los resultados de la medición, se utiliza una puntuación

de T-*score* y Z-*score*. El T-*score* se puede usar si es una mujer posmenopáusica o un hombre de 50 años o más. Esta medición compara su densidad ósea con la de un adulto joven sano del mismo sexo, el Z-*score* se puede usar si es premenopáusica, un hombre menor de 50 años o un niño. Esta medición compara su prueba de densidad ósea con la de otras personas de su edad, peso, sexo y origen étnico o racial. Esta puntuación es citada por la OMS de la siguiente manera T-*score* de -1,0 o más alta, se considera densidad ósea normal. Un T-*score* entre -1,0 y -2,4 significa que tiene una densidad ósea baja (osteopenia) y que puede estar en riesgo de osteoporosis y el T-*score* de -2,5 o menos significa que tiene osteoporosis (5).

MÉTODOS

El estudio es descriptivo, prospectivo y longitudinal. Constituido por 364 pacientes que acudieron a la consulta de endometriosis en Valencia, Estado Carabobo. La recolección de datos se llevó a cabo en el periodo entre enero 2012 y marzo de 2023. El estudio incluyó mujeres premenopáusicas de 18 a 45 años de edad que habían tenido un diagnóstico quirúrgico y anatomopatológico de endometriosis, con cuadro clínico manifiesto de dolor leve, moderado a grave, asociado con esta patología. Se establecieron como criterios de inclusión para la selección de estas pacientes 1.- Tener una edad igual o superior a los 18 años. 2.- Tener endometriosis comprobada por laparoscopia, laparotomía o biopsia. 3.- Mamografía normal en las pacientes mayores de 35 años. 4.- Evaluación uterina negativa para neoplasia maligna, 5.- Densitometría ósea con resultados dentro de –2,5 < Z-*score* < –1,0 DE en cualquier hueso, y 6.- Sin tratamiento hormonal en los 6 meses previos. Los criterios de exclusión fueron: 1.- Embarazo o lactancia. 2.- Patología neoplásica. 3.- Hipertensión arterial grave y/o cualquier otra enfermedad sistémica grave. 4.- Antecedentes de fractura patológica de columna vertebral o pelvis y 5.- Otras condiciones como patologías psiquiátricas, abuso de drogas. Se les indicó tratamiento con análogos de la GnRH en un periodo de 15 meses y tratamiento hormonal complementario durante 18 meses.

Las pacientes fueron evaluadas al primer mes de iniciado el tratamiento y luego cada 3 meses para control de las manifestaciones clínicas y la evolución del tratamiento. La intensidad del dolor fue medida en la escala visual analógica (EVA) para así medirla con la máxima reproducibilidad entre los observadores. La valoración que se tomó fue: 0 a 10 donde 0 no hay dolor, 1 a 3 el dolor leve, entre 4 y 7 el dolor es moderado y de 8 a 10 es dolor grave. Se valoraron los efectos producidos por el hipoestrogenismo inducido por los análogos de la GnRH y la respuesta al tratamiento hormonal de soporte o complementaria (*add back*).

No se realizó comparación con otros medicamentos como placebo, danazol, progesterona intrauterina u otros. Los medicamentos utilizados fueron análogos de GnRH, triptorelina de 11,25 mg intramuscular, goserelina 10,8 mg subcutáneo y leuprolide 11,25 mg intramuscular, en dosis cada 3 meses. Como medicamentos hormonales complementarios para evitar los síntomas y complicaciones producidos por el hipoestrogenismo inducido por los análogos de GnRH, se utilizaron estrógenos conjugados en dosis de 0,3 mg o estradiol 1 mg diario durante 28 días y medroxiprogesterona 5 mg los últimos 10 días de iniciado el tratamiento con los estrógenos; otro esquema utilizado fue tibolona en dosis de 2 mg diarios, tratamiento que se mantuvo durante 18 meses. En pacientes que presentaban osteopenia se indicó tratamiento con vitamina D3 1000 UI diarias y calcio 1500 mg diarios.

Para valorar la pérdida de la densidad mineral ósea se utilizó el estudio por densitometría DEXA axial (columna y cadera), utilizada de elección para establecer el diagnóstico y los controles sucesivos, cada

6 meses, hasta los 18 meses de iniciado el tratamiento. Expresada la densitometría mineral ósea (DMO) en unidades Z-*score* y en unidades de desviación estándar (DE), las cuales son categorías diagnósticas tomadas por la OMS para la evaluación de la densidad mineral ósea.

RESULTADOS

Se evaluaron 364 pacientes con diagnóstico de endometriosis, a quienes se les indicó tratamiento con análogos de la GnRH y un complemento con estrógeno y progesterona o tibolona como tratamiento *add back*, esta terapia fue evaluada en el control de los síntomas de dolor inherentes a la endometriosis y los colaterales inducidos por la terapia de los análogos de la GnRH y el comportamiento de estos medicamentos sobre la densidad mineral ósea.

Al principio del estudio un porcentaje alto de las pacientes, el 79 %, presentaban síntoma de dolor (dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia, disquecia) con una puntuación en la escala EVA entre 6 y 9, luego en la consulta de control a los 3 meses de recibido el tratamiento se obtuvo como resultado una mejoría evidente de la intensidad del dolor que se situó en la escala EVA entre 2 y 3. A pesar de mantener la terapia hormonal complementaria a bajas dosis, los efectos secundarios de hipoestrogenismo presentes como síntomas vasomotores sintomatología de carácter sexual (disminución de la libido, sequedad vaginal) y alteraciones del humor, estos síntomas se mantuvieron en una intensidad de leve, sin llegar a ocasionar alteraciones en la vida habitual de la paciente que conllevaran a suspender el tratamiento.

Con respecto a la evaluación de la densidad mineral ósea, se pudo observar que al inicio de este estudio (Tabla 1), el 95 % de las pacientes presentaban una DMO DEXA normal, el 5 % presentaban osteopenia. Al culminar el estudio a los 18 meses el 74 % de estas pacientes mostraban una DMO normal, un 21 % de la DMO reportaba osteopenia y solo un 5 % se reportaron con osteoporosis. Se pudo observar que, a los 6 meses del inicio del tratamiento, el 2 % desarrollaron osteoporosis, a los 12 meses este porcentaje aumentó a un 5 % y se mantuvo igual a los 18 meses. En las pacientes que iniciaron con densitometría mineral ósea normal, la DMO disminuyó un 8 % a los 6 meses y un 21 % a los 18 meses. En el grupo de las pacientes con osteopenia, a los 6 meses aumentó un 6 %, y a los 18 meses un 16 %. En el caso de reporte de osteoporosis, se obtuvo a los 6 meses solo el 2 %, a los 12 y 18 meses se mantuvo en 5 % del total de las pacientes estudiadas. Estos resultados hacen presumir que las pacientes con DMO normal que iniciaron el tratamiento con los análogos de la GnRH desarrollaron osteopenia al finalizar el estudio y pocos casos con osteopenia llegaron a desarrollar osteoporosis.

Tabla 1. Evaluación de la densidad mineral ósea en las pacientes que recibieron tratamiento con análogos de GnRH

Densimetría mineral ósea	Inicio n (%)	6 meses n (%)	12 meses n (%)	18 meses n (%)
Normal	346 (95)	317 (87)	273 (75)	270 (74)
Osteopenia	18 (5)	40 (11)	73 (20)	76 (21)
Osteoporosis	---	7 (2)	18 (5)	18 (5)

DISCUSIÓN

El tratamiento de la paciente con endometriosis requiere realizarse de una manera multidisciplinaria para poder abordar lo complejo de esta patología. Este estudio se realizó centrado en la obtención de una mejor la calidad de vida que pueden obtener las pacientes con endometriosis al recibir tratamiento utilizando análogos

de la GnRH con terapia *add back*; constatar su mejoría en los síntomas propios de la endometriosis y contrarrestar los efectos colaterales de estos medicamentos. Se obtuvo una satisfactoria respuesta de alivio al dolor en todos los casos de diferentes tipos de endometriosis tanto pélvica, abdominal, pulmonar, pared abdominal y periné.

Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con los publicados por Veth y cols. (6) en una revisión sistemática donde se incluyeron 72 estudios con 7355 pacientes; demostraron mayor efectividad en el alivio del dolor que ningún tratamiento placebo y no hubo diferencia en el alivio del dolor entre los análogos de la GnRH y el danazol. Zupi y cols. (7) en un estudio de 211 pacientes con endometriosis, divididas en 3 grupos (1 grupo: tratamiento con análogos de la GnRH con terapia *add back*; grupo 2: análogos de la GnRH solos, y grupo 3: tratamiento con estroprogestinas solas). En los 2 grupos tratados con análogos, las pacientes presentaron una mejoría superior en el dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia comparadas a las del grupo tratadas con anticonceptivos orales durante 6 y 12 meses. Los análogos de la GnRH demostraron ser efectivos en el alivio del dolor en las pacientes con endometriosis en comparación con otros medicamentos utilizados con esta finalidad.

Con respecto a la pérdida de la masa ósea que presentan estas pacientes tratadas con análogos de la GnRH por tiempo prolongado, fue demostrada por estudios con DMO seriadas y llevó a la *Food and Drugs Administration* (FDA) a limitar su uso por más de 6 meses continuos (8).

Sin embargo, en este estudio, que se realizó con 364 pacientes, la pérdida de masa ósea experimentada por las mujeres que recibieron terapia complementaria fue menor que la experimentada con análogos de la GnRH citada en otros estudios con análogos sin terapia complementaria (8, 9). Antes del uso generalizado de la terapia complementaria, algunos estudios mostraron una pérdida inmediata de densidad ósea después de 6 meses de tratamiento con análogos de la GnRH. Los rangos de pérdida ósea máxima fueron del 2 % al 6 % (8, 9) desde el inicio. Sin embargo, un año después de la interrupción, la DMO se había recuperado parcial o totalmente. En algunos estudios, con un seguimiento más prolongado, todavía hubo una disminución en la densidad mineral ósea. Sin embargo, la tasa de pérdida fue menos significativa entre los 6 y los 12 meses (9). En diferentes estudios se ha podido demostrar que, con bajas dosis de estrógenos, por debajo de 50-40 pg/ml, es posible llegar a mantener la densitometría mineral ósea, sin llegar a ser dosis lo suficientemente altas para estimular los focos de implantes endometriósicos. Por lo tanto, el tratamiento *add back* puede administrarse de manera segura como tratamiento complementario en estas pacientes. Muchos otros ensayos y metaanálisis han demostrado que diferentes terapias complementarias son equivalentes y que la DMO se conserva durante toda la administración de análogos de la GnRH (3). Rodríguez (10), en sus estadísticas de 178 casos tratadas con análogos de GnRH durante 6 meses evaluados por dolor, el 77 % presentaron mejoría y se reportaron como efectos colaterales síntomas vasomotores (90 %), insomnio (60 % - 90 %), sequedad vaginal (30 %), cefalea (20 % – 30 %) dolores articulares (30 %), sangrado por deprivación (30 %), cambio de carácter (10 %) y pérdida de masa ósea (5 %).

CONCLUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos con respecto al dolor de las pacientes representa una de las contribuciones más importantes del estudio. El impacto de la endometriosis en la calidad de vida de las pacientes y el efecto que tiene el tratamiento es un componente muy importante en la evaluación de las terapias actuales. En este estudio, se pudo obtener resultados significativos en la mejoría de los síntomas, lo que debe haber influido en la mejoría de la calidad de vida, no evaluada en este estudio.

De acuerdo a los datos obtenidos se pudo evidenciar que el tratamiento médico con análogos de la GnRH

con terapia complementaria es bastante eficaz para el alivio de los síntomas y control de la endometriosis, que la disminución de la masa mineral ósea no es muy acentuada, este tratamiento se debe realizar siguiendo las indicaciones de cómo, cuándo y a quién se le puede y debe indicar, la importancia de los controles clínicos y paraclínicos con su oportuna corrección. El uso de medicamentos en la endometriosis es algo crucial para detener, enlentecer y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. La administración y cumplimiento del tratamiento con de análogos de GnRH, en este estudio, a pesar del alto costo, se pudo realizar sin inconvenientes, pues el medicamento fue suministrado sin costo por Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).

Los autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-Releasing Hormone Analogues for Pain Associated with Endometriosis. Obstet Gynecol. 2011;117(3):727-728. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd
2. Veth VB, van de Kar MMA, McDonnell R, Julania S, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(12):CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.
3. Valle TA, Payá V, Abad A, Calvo P, Aguilar A, Pellicer A. Tratamiento a largo plazo con análogos de GnRh en pacientes con endometriosis severa. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2017 [consultado febrero de 2025];60(5):489-492. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/17_POG_D_15_00107_Tratamiento_largo_plazo.pdf
4. Barberán MM, Campusano MC, Trincado MP, Oviedo GS, Brantes GS, Sapunar ZJ, *et al*. Recomendaciones para el uso correcto de densitometría ósea en la práctica clínica. Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Rev Méd Chile. 2018;146(12):1471-1480. DOI:10.4067/s0034-98872018001201471.
5. Di Gregorio S. Densimetría Osea: nuevas recomendaciones sobre metodología y uso clínico de las mediciones. REEMO [Internet]. 2003 [consultado febrero de 2025];12(5): 93-96. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13055030
6. Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, van Wely M, Mijatovic V, Maas JW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6(6):CD014788. DOI: 10.1002/14651858.CD014788.pub2.
7. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, *et al*. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril. 2004;82(5):1303-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.062.
8. Casper RF. Clinical uses of gonadotropin-releasing hormone analogues. CMAJ [Internet]. 1991 [consultado febrero de 2025];144(2):153-8. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1452955/pdf/cmaj00231-0051.pdf
9. Sauerbrun-Cutler MT, Alvero R. Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. Fertil Steril. 2019;112(5):799-803. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.037.
10. Rodríguez O. Endometriosis. Cuarenta años de experiencia. Caracas: Editorial ATEPROCA CA; 2004.

Recibido 6 de marzo de 2025
Aprobado para publicación 30 de abril de 2025