



UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

IMPORTANCIA DEL MICROAMBIENTE OXIDATIVO EN LAS
ALTERACIONES DE LOS MECANISMOS DE ADHESIÓN CELULAR
RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE ENDOMETRIOSIS. PAPEL
DE LA EXPOSICIÓN INADVERTIDA A SUSTANCIAS QUÍMICAS CON
ACTIVIDAD HORMONAL.

AUTORA: INMACULADA LENDINEZ ROMERO

DIRECTOR: FRANCISCO ARTACHO CORDÓN

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Inmaculada Lendínez Romero
ISBN: 978-84-1306-847-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/68182>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer la posibilidad de llevar a cabo esta tesis a todo el equipo, que con esfuerzo y su tiempo han permitido que todo saliera a delante y porque gracias a ello, he crecido en conocimiento sobre temas que para mí eran desconocidos ó quizás, fuera de este objetivo no habría podido adquirir. En especial, quiero agradecer el trabajo incondicional de mi director, Fran Artacho Cordón, por su ayuda, su paciencia y su el tiempo que ha dedicado para que esta tesis se llevase a cabo.

Esta tesis quiero dedicarla a las personas más importante en mi vida, a Alfredo, mi padre y mi madre. Gracias por aguantar cada día mis estados de ánimo, mis enfados y mis agobios, porque ese apoyo me ha permitido darme cuenta de la importancia de las cosas y seguir hacia delante cada día que me venía abajo.

Si alguien es responsable de que esta tesis haya sido posible, ha sido gracias a mis padres, que han permitido que cada objetivo que me he propuesto se hiciera realidad porque han puesto todo lo que han tenido a su alcance para que no me faltase de nada.

"No se diagnostica lo que no se conoce o aquello en lo que no se piensa, que casi siempre es por conocerse poco y se diagnostica con dificultad aquello que se ha visto en contadas ocasiones".

(M.A. Moreno)

Esta tesis doctoral se ha realizado gracias a la financiación pública recibida para los siguientes proyectos de investigación:

1. **“Contribución de la exposición humana a disruptores endocrinos en el riesgo y desarrollo de endometriosis”** financiado por la Cátedra de Investigación Antonio Chamorro-Alejandro Otero de la Universidad de Granada
2. **“Contribución de la exposición humana a disruptores endocrinos en la génesis y desarrollo de endometriosis en mujeres en edad fértil”** financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI17/01743)

ÍNDICE

FIGURAS.....	1
TABLAS.....	3
GRÁFICAS.....	4
ABREVIATURAS.....	5
1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN	16
1.1 ENDOMETRIOSIS. DEFINICIÓN	16
2.1 REFERENCIAS HISTÓRICAS.....	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA	22
2.3 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENDOMETRIOSIS.....	24
2.3.1 ANATOMIA TOPOGRÁFICA	24
2.3.2 TIPOS DE LESIÓN.....	25
2.3.3 ANATOMÍA MICROSCÓPICA	31
2.3.4 ESTADIO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS	32
2.4 SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD	38
2.4.1 DIMENORREA y DOLOR PÉLVICO CRÓNICO	39
2.4.2 SINTOMAS UROLÓGICOS E INTESTINALES	39
2.4.3 DISPAREUNIA.....	40
2.4.4 TRASTORNOS REPRODUCTIVOS	41
2.4.5 ALTERACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS.....	44
2.4.6 AFECTACIÓN PSICOLÓGICA	45
2.4.7 CALIDAD DE VIDA	46
2.5 RIESGO DE MALIGNIZACIÓN EN ENDOMETRIOSIS.....	46
2.6 ETIOPATOGENIA. TEORÍAS DEL ORIGEN DE LA ENDOMETRIOSIS	48
2.6.1 TEORÍAS BASADAS EN UN ORIGEN UTERINO DE LA ENDOMETRIOSIS	
49	

2.6.2	TEORÍAS BASADAS EN UN ORIGEN NO UTERINO DE LA ENDOMETRIOSIS	51
2.7	ETIOPATOGENIA. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENDOMETRIOSIS	53
2.8	LA HIPÓTESIS DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA	64
2.8.1	CLASIFICACIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS.....	65
2.8.2	BISFENOL A	68
2.8.3	OTROS TIPOS DE BISFENOL	72
2.8.4	FUENTES DE EXPOSICIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS BISFENOLES	74
2.8.5	EFECTO BIOLÓGICO	76
2.8.6	CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A BISFENOLES EN LA SALUD HUMANA	78
2.9	FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS	81
2.9.1	CREACIÓN DE UN MICROAMBIENTE INFLAMATORIO Y OXIDATIVO CRÓNICO	82
2.9.2	SUPERVIVENCIA CELULAR INCREMENTADA	90
2.9.3	EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA	92
2.9.4	CREACIÓN Y CRECIMIENTO DE TEJIDO NEUROVASCULAR	93
2.9.5	ADHESIÓN E INVASIÓN CELULAR	94
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	98
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	101
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	101
4.2	RECLUTAMIENTO DE LAS PARTICIPANTES	101
4.2.1	Criterios de inclusión y exclusión	102
4.3	RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	103
4.4	RECOGIDA DE INFORMACIÓN DE LAS PARTICIPANTES	104
4.5	MEDIDA DE LA EXPOSICIÓN A BISFENOLES.....	106
4.5.1	Extracción química de las muestras	106
4.5.2	Determinación analítica de BPA, BPF y BPS	107

4.6	ANÁLISIS DE BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO	108
4.6.1	Peroxidación lipídica.....	108
4.6.2	Poder antioxidante total	109
4.7	ANÁLISIS DE LAS ADHESIÓN CELULAR	109
4.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
5.	RESULTADOS	115
5.1	Objetivo 1. Evaluar la magnitud de la exposición a bisfenoles (BPA, BPF y BPS) y los factores relacionados en la población de estudio	123
5.2	Objetivo 2. Analizar el papel de la exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis.....	126
5.3	Objetivo 3. Explorar el efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis.....	131
5.4	Objetivo 4. Investigar la influencia de la exposición a bisfenoles en los mecanismos de adhesión celular en mujeres con endometriosis.	137
6.	DISCUSIÓN	140
7.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	153
7.1	Limitaciones.....	153
7.2	Fortalezas	154
8.	CONCLUSIONES	156
9.	BIBLIOGRAFÍA	160

LISTADO DE FIGURAS

FIGURAS

Figura 1. Tasas de incidencia de endometriosis por edad en Estados Unidos.

Figura 2. Tipos de lesiones peritoneales y endometrioma ovárico debido a endometriosis.

Figura 3. Lesión blanca peritoneal por endometriosis.

Figura 4. Imagen de endometriomas ováricos y su contenido achocolatado

Figura 5. Anatomía pélvica femenina en plano coronal (a) y sagital (b), mostrando localización de endometriosis infiltrativa profunda.

Figura 6. Estudio anatomopatológico de tejido endometriósico.

Figura 7: Histología del endometrioma y posibles anomalías epiteliales asociados a endometriosis.

Figura 8. Estadiaje clínico de la endometriosis de la ASRM revisada.

Figura 9. Clasificación de ENZIAN

Figura 10. Endometriosis Fertility Index (EFI).

Figura 11. Esquema de las teorías etiopatogénicas de la endometriosis.

Figura 12. Factores epidemiológicos y mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la endometriosis.

Figura 13. Bisfenol-A (BPA).

Figura 14. Metabolismo del Bisfenol-A.

Figura 15. Teoría fisiopatológica de la endometriosis

LISTADO DE FIGURAS

Figura 16. Diagrama de biomarcadores relacionados con endometriosis.

Figura 17. Esquema de los procesos que favorecen y permiten la formación de implantes de endometriosis.

LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICAS

TABLAS

Tabla 1. Distribución anatómica de la endometriosis.

Tabla 2. Características de los casos de endometriosis y controles.

Tabla 3. Variables relacionadas con higiene personal y productos de belleza en la población de estudio.

Tabla 4. Variables relacionadas con el hábito dietético en la población de estudio.

Tabla 5. Niveles de bisfenol en orina (ng/mL) en la población de estudio.

Tabla 6. Factores relacionados con las concentraciones en orina de BPA (n=99). Análisis de regresión lineal multivariante.

Tabla 7. Relación entre bisfenol urinario y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 8. Niveles de bisfenol urinario (ng/mL) en los casos en función del grado de endometriosis, reagrupado según la clasificación rASRM.

Tabla 9. Relación entre exposición a bisfenol y el estadio de endometriosis en la población de estudio. Análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 10. Niveles urinarios de TBARS y SAT (μM) en la población de estudio.

Tabla 11. Relación entre niveles de TBARS y PAT y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 12. Niveles de TBARS y SAT en orina (μM) en función al estadio de endometriosis en la población de estudio

Tabla 13. Asociación entre los niveles de TBARS y PAT en orina y el estadio de la endometriosis en la población de estudio.

Tabla 14. Relación entre niveles de estrés oxidativo y bisfenol en orina. Análisis de regresión lineal.

LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 15. Efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre bisfenol urinario y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística multivariante.

Tabla 16. Niveles de vimentina en tejido endometriósico de mujeres con endometriosis.

Tabla 17. Asociación entre estadio de la endometriosis y los niveles de vimentina. Análisis de regresión logística.

Tabla 18. Asociación entre exposición a bisfenol y niveles de vimentina. Análisis de regresión lineal.

Tabla 19. Asociación entre estrés oxidativo y niveles de vimentina. Análisis de regresión lineal.

Tabla 20. Resumen de artículos publicados a cerca de la relación entre exposición a BPA y el riesgo de endometriosis en humanos.

GRÁFICAS

Gráfica 1. Prevalencia de la endometriosis diagnosticada estratificada por grupos de edad.

Gráfica 2. Evolución de la incidencia de endometriosis 2000-2015.

Gráfica 3. Distribución del consumo mundial de BPA en 2018.

Gráfica 4. Representación gráfica de la relación entre niveles de TBARS por terciles y bisfenol en orina.

ABREVIATURAS

Σ bisfenoles: sumatoria de bisfenoles

AEN: neoplasias malignas asociadas a endometriosis

ASMR: American Society for Reproductive Medicine

Bcl-2

BPA: bisfenol-A

BPAF: bisfenol-AF

BPF: bisfenol-F

BPS: bisfenol-S

COX-2: ciclooxigenasa 2

DDT: diclorodifeniltricloroetano

DEs: disruptores endocrinos

DLLME: microextracción dispersiva líquido-líquido

E1: estrona

E2: estradiol

ECHA: Agencia Europea de sustancias y mezclas químicas

EFI: Endometriosis Fertility Index

EHPEct: World Endometriosis Research Foundation

EndEA: Endometriosis y Exposición Ambiental

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial

ERR γ : receptor relacionado con los estrógenos γ

ER α : receptor estrogénico α

ER β : receptor estrogénico β

FAD: flavín adenín dinucleótido

FOXO1: forkhead box o1 (factor de transcripción)

GC-MS: cromatología gaseosa-espectrometría de masa

Gen supresor de tumores PTEN
GPER: receptores de proteínas acoplados G
H&E: tinción hematosina & Eosina.
HCL: Ácido clorhídrico
HOXA-10: homeobox A10 (factor de transcripción),
HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia
HSD17 β 2: enzima 17 β hidroxisteroide dehidrogenasa de tipo 2
IL-1: interleuquina 1
Il-6: interleuquina 6
IL-8: interleuquina 8
IMC índice de masa corporal
JNK: quinasa terminal c-Jun NH₂
LC-MS: espectrometría líquida-cromatografía de masa
LD: límite de detección
LOOD: hidroperóxido de lípidos
MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos
MCP-1: proteína quimiotrayente de monocitos-1,
MDA: malondialdehído
MEC: componentes de la matriz extracelular
MMP: metaloproteinasas,
MS: Cromatografía de masa
NaCl: cloruro sódico
NAD: nicotinamida adenina dinucleótido
NCoR2: correpresor del receptor nuclear-2,
NF-kB: factor nuclear kB,
NK: células Natural Killer
OR: Odd ration

P4: progesterona 4

PAT: poder antioxidante total

PGE2: prostaglandinas E2

PPAR γ : factor de transcripción dependiente de ligando

PR: receptor de la progesterona

ROS: especies reactivas oxidadas

TBARS: sustancias reactivas al ácido barbitúrico

TCDD: toxina 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno- ρ -dioxina

TEM: transición epitelio-mesénquima

TGF β : factor de crecimiento transformante β

TNF: factor de necrosis tumoral

UHPLC-MS/MS: cromatografía líquida de ultra alta acoplado a un detector de espectrometría de masas con triple cuadrupolo

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

WERF: Fundación para la Investigación Mundial de Endometriosis

WHO: Organización Mundial de la Salud.

01

RESUMEN

1. RESUMEN

Introducción: La endometriosis es una enfermedad ginecológica caracterizada por la presencia de tejido endometrial funcionando fuera de la cavidad uterina, lo cual induce una reacción inflamatoria local en el lugar de implantación. Su localización más frecuente es la pelvis, principalmente los ovarios y las áreas cercanas que están cubiertas por peritoneo. Se trata de una enfermedad polimorfa, que afecta al 2-10% de mujeres en edad fértil, con una gran variedad de lesiones y grado de afectación, lo que se traduce en una diversidad de síntomas, entre los que se incluyen el dolor pélvico crónico, la dismenorrea, la dispareunia, síntomas urológicos e intestinales, trastornos reproductivos, alteraciones musculo-esqueléticas, afectación psicológica, e incluso riesgo de desarrollar algunos tipos de neoplasias malignas. Sin embargo, a veces los síntomas son inespecíficos o incluso, puede ser asintomática, lo que supone un retraso en su diagnóstico y periodos prolongados de tiempos sin tratamiento. Por ello, es una causa mayor de discapacidad y que afecta significativamente a la calidad de vida de las pacientes. Existen múltiples teorías que intentan explicar el origen de la endometriosis, siendo la más aceptada la teoría de la menstruación retrógrada, Sin embargo, su etiopatogenia es aún desconocida, siendo considerada una enfermedad multifactorial, en la que están implicados de forma compleja factores anatómicos, hormonales,

inmunológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales. Se ha propuesto que la exposición inadvertida a bisfenol A (BPA), compuesto de mayor producción mundial y extensamente distribuido en nuestra vida cotidiana formando parte de envases de plástico, recubrimiento de latas, productos de cosmética e higiene personal, podría jugar un papel importante en el desarrollo de la endometriosis por su actividad xenoestrogénica como disruptor endocrino. Sin embargo, los estudios al respecto son muy escasos y con resultados muy contradictorios.

Objetivos: El objetivo principal de esta tesis es estudiar el impacto que supone la exposición inadvertida a BPA y sus derivados [bisfenol F (BPF) y bisfenol S (BPS)] en la endometriosis. Para ello, los objetivos específicos de esta tesis doctoral fueron (1) evaluar la magnitud de la exposición a BPA y sus derivados y los posibles factores relacionados con dicha exposición; (2) analizar el papel de la exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis; (3) explorar el efector mediador del estrés oxidativo en la asociación entre exposición a bisfenol y riesgo de endometriosis y (4) investigar la influencia de la exposición a bisfenoles y del estrés oxidativo en los mecanismos de adhesión celular en la endometriosis.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio caso-control que incluyó un total de 124 mujeres reclutadas entre enero de 2018 y julio de 2019 [35 mujeres con endometriosis (casos) y 89 mujeres sin endometriosis sometidas a cirugía abdominal por otros motivos

(controles)]. La endometriosis se diagnosticó (en casos) o se descartó (en controles) mediante la inspección quirúrgica de la pelvis y biopsia de las lesiones sospechosas para estudio histológico. Se recogieron muestras de orina en ayunas antes de la cirugía para determinar las concentraciones de BPA, BPS, BPF, sustancias reactivas al ácido barbitúrico (TBARS) y poder antioxidante total (PAT). Las asociaciones de las concentraciones de bisfenol y los biomarcadores de estrés oxidativo con el riesgo de endometriosis se exploraron con análisis multivariantes de regresión logística y lineal.

Resultados: En relación al primer objetivo de esta tesis doctoral, el BPA fue detectado en el 100.0% de los casos y en el 88.5% de los controles, con una concentración media de 6.6 ± 4.2 ng/mL en los casos y 6.4 ± 6.8 ng/mL en los controles (diferencias no significativas, p -valor > 0.050). Residir en medios urbanos se asoció significativamente con mayor riesgo de exposición a BPA [$\exp(\beta)$ 1.94 (IC95% 1.05-3.57), p -valor 0.034]. En cambio, el consumo de fruta (al menos 2 veces en semana) se relacionó con menores niveles en orina de BPA [$\exp(\beta)$ 0.44 (IC95% 0.21-0.93), p -valor 0.032]. Otras características del estilo de vida como fue el consumo de mantequilla, el consumo de huevos o la frecuencia de uso de maquillaje se asociaron con mayores concentraciones de BPA, aunque la asociación fue cercana a la significación estadística (p -valor < 0.100).

En relación al segundo objetivo de esta tesis doctoral, tras ajustar los modelos por edad, índice de masa corporal, paridad, residencia y creatinina urinaria, las concentraciones de BPA [OR 1.5 (IC95% 1.0-2.3), p-valor 0.049] y Σ bisfenoles en orina [OR 1.5 (IC95% 0.9-2.3), p-valor 0.089] se asociaron con un mayor riesgo de endometriosis. No se asoció con la presencia de BPS y BPF. La clasificación de las mujeres por terciles de exposición reveló asociaciones estadísticamente significativas entre el riesgo de endometriosis y el segundo tercil de exposición al BPA [OR 3.7 (IC95% 1.3-10.3) y Σ bisfenoles [OR 5.4 (IC95% 1.9-15.6)]. En función al estadio clínico de la enfermedad, aunque los niveles tanto de Σ bisfenoles como de BPA y BPF fueron mayores en mujeres con endometriosis en estadio III/IV, estas diferencias no fueron significativas y no se encontró asociación con el estadio de la enfermedad, excepto para la exposición a BPF [OR 2.7 (IC95% 1.1-7.0) p-valor 0.035].

En relación al tercer objetivo de esta tesis doctoral, la concentración media de TBARS fue más elevada en mujeres con endometriosis en comparación con el grupo control, aunque con una diferencia marginal ($4.4 \pm 3.3 \mu\text{M}$ frente a $3.7 \pm 3.7 \mu\text{M}$; p-valor 0.062). Tras estratificar por terciles, se encontró mayor riesgo de endometriosis en mujeres con concentraciones en orina de TBARS superior a $4.23 \mu\text{M}$ [OR 3.8 (IC95% 1.0-13.9), p-valor 0.047]. Por el contrario, no se encontró una asociación significativa entre el riesgo de endometriosis y los niveles de PAT. No se encontró relación entre niveles de TBARS y el estadio de la enfermedad. Por otro lado, en

cuanto a la relación entre exposición a bisfenol y los niveles de estrés oxidativo, se apreció relación positiva pero no significativa entre niveles de BPA y TBARS en orina [$\exp(\beta)$ 1.1; IC95% 1.0-1.2; valor p 0.188] y entre las concentraciones de Σ bisfenoles y TBARS [$\exp(\beta)$ 1.1; IC95% 1.0-1.2; valor p 0.230]. La estratificación del TBARS por terciles identificó que estas asociaciones positivas alcanzaban la significancia estadística en el tercil de mujeres con mayor exposición a BPA y Σ Bisfenoles. Además, en relación al efecto mediador del estrés oxidativo, la influencia de la exposición a BPA en el riesgo de endometriosis solo era observada en el grupo de mujeres con niveles mayores a 4.23 μ M [OR 2.0 (IC95% 1.0-4.1)]. Se midieron los niveles de vimentina en el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis, encontrando niveles más elevados de ésta en mujeres con estadios III/IV respecto a aquellas con niveles iniciales de la enfermedad, aunque sin significación estadística (203,99 ng/g de tejido vs 142,47 ng/g de tejido respectivamente, p-valor 0.374). Sin embargo, no se encontró asociación entre los niveles de vimentina en el tejido y el mayor estadio de la enfermedad. Se encontró asociación significativa entre los niveles urinarios de BPF y mayores niveles de vimentina en el tejido endometriósico [$\exp(\beta)$ 3.0; IC95% 1.12-8.09; valor p 0.032]. Finalmente, no hubo asociación entre los niveles de estrés oxidativo y vimentina.

Conclusión: Los resultados de esta tesis doctoral indican que la exposición inadvertida a bisfenoles puede estar relacionada con el riesgo de endometriosis, especialmente relevante en el caso del BPA.

Además, la exposición a bisfenoles podría incrementar los niveles de estrés oxidativo, el cual a su vez se asocia con mayor riesgo de endometriosis. De hecho, esta tesis doctoral demuestra, por primera vez, que el estrés oxidativo puede desempeñar un papel crucial en esta asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis. Aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, las mujeres con endometriosis con un mayor estadio clínico de la enfermedad presentan un mayor nivel de vimentina, compatible con un mayor grado de transformación en un fenotipo mesenquimal. Los niveles de BPF se relacionan con una inducción de este proceso.

02

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

1.1 ENDOMETRIOSIS. DEFINICIÓN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica caracterizada por la presencia de tejido endometrial funcionante (epitelio glandular y estroma) fuera de la cavidad uterina, lo cual induce una reacción inflamatoria local en el lugar de implantación. Los sitios más comúnmente afectados son el peritoneo y los órganos pélvicos, principalmente el ovario (Vercellini et al. 2014). Se trata de un proceso benigno pero invasivo, dependiente de estrógenos, que tiende a progresar y recidivar, principalmente en las formas profundas. Por ello, recientemente existe una comprensión de la endometriosis como una enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones fuera de los parámetros de la enfermedad ginecológica clásica (Taylor et al., 2021).

En sí, es una patología extraordinariamente polimorfa con una gran variedad de lesiones y grado de afectación, lo que se traduce en una diversidad de síntomas, entre los que se incluyen el dolor pélvico crónico, la dismenorrea o la dispareunia, aunque a veces los síntomas son más inespecíficos o incluso, puede ser asintomática, y por ello en algunos casos se descubre de forma casual durante una cirugía realizada por otro motivo, en estudios de infertilidad o en una revisión ginecológica de rutina. Como consecuencia, se ha descrito un importante retraso en el diagnóstico, cuya estimación

ronda entre los 8 y 12 años desde la aparición de los primeros síntomas (Kiesel & Sourouni, 2019), siendo diagnosticada en algunos casos con estadios avanzados (Giudice et al. 2004). Estudios recientes informan específicamente de un retraso diagnóstico de entre 5 y 10 años desde el inicio de los síntomas para Europa; siendo de 8 años en el caso concreto de España (Dunselman et al. 2014). Teniendo en cuenta que la endometriosis es una causa mayor de discapacidad y que afecta significativamente a la calidad de vida de las pacientes, este retraso en el diagnóstico puede empeorar el pronóstico de la enfermedad al suponer periodos prolongados de tiempo sin tratamiento (Nnoaham et al., 2011). En la actualidad, la visión directa de las lesiones mediante laparoscopia/laparotomía asociada siempre a estudio anatomopatológico de la toma de biopsia de las lesiones sigue siendo el “gold standard” para el diagnóstico de confirmación de endometriosis. Sin embargo, se trata de un método invasivo y con costes asociados (Dunselman et al. 2014). Por tanto, según las guías clínicas actuales, no es obligatorio someter a una paciente a cirugía para confirmar la enfermedad, sino que siempre que existan criterios clínicos, exploratorios y/o por imagen que proporcionen sospechas fundadas de endometriosis, se pueden iniciar tratamientos médicos que sean seguros y bien tolerados. Será preciso la laparoscopia diagnóstica en caso de duda con los métodos no invasivos, cuando se necesite confirmación histológica de la enfermedad para planificar determinados tratamientos o en casos

que precisen tratamiento quirúrgico de la enfermedad (Carrera et al. 2018; Dunselman et al. 2014).

Se trata de una enfermedad cuya evolución puede comprometer la fertilidad, derivar en complicaciones durante el embarazo, incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, e incluso se ha descrito el aumento de riesgo a largo plazo de determinados tipos de cáncer ginecológico (Matias-Guiu et al. 2018). Sin embargo, pese a la relevancia para la salud de la mujer, la endometriosis sigue siendo una enfermedad controvertida en la que persisten muchas dudas en cuanto a su incidencia y prevalencia, la patogénesis, historia natural y el tratamiento óptimo. Es una enfermedad que implica un importante deterioro en la calidad de vida de algunas pacientes y con repercusión económica y social. En 2011, la Fundación para la Investigación Mundial de Endometriosis (WERF) puso en marcha el estudio EndoCost con el fin de estimar los costes directos e indirectos que derivan de esta enfermedad, e identificar posibles factores que pudiesen influir en ellos. Los autores observaron que los costes directos derivados de la enfermedad (lo que incluye medicamentos, intervenciones quirúrgicas y supervisión médica, entre otros) oscilaban entre 1.109 y 12.118\$ por paciente y año, aunque existían grandes diferencias entre países (Soliman et al., 2016). Además, este estudio calculó, además, los costes indirectos asociados, los cuales oscilaron entre 3.314 y 15.737\$ por paciente y año (Soliman et al., 2016), lo que resulta en una carga económica que es, al menos, comparable a la carga

derivada de otras enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus. En Europa, la carga social anual total asociada a los síntomas de la endometriosis se estima entre 0,8 y 12,5 millones de euros, calculado teóricamente a partir de los costes medios anuales por mujer tratadas en centros de referencia en todo el continente (Nnoaham et al., 2011).

2.1 REFERENCIAS HISTÓRICAS

La primera descripción compatible con endometriosis la llevó a cabo un médico alemán, Daniel Shroen en 1690, el cual describió en su tesis doctoral una enfermedad de la mujer basada en la formación de úlceras que producían sangrado cíclico y que se localizaban en vejiga, intestino y en los ligamentos de sujeción del útero. No obstante, en la antigüedad ya se recogían descripciones de mujeres con dolor pélvico, infertilidad y desórdenes menstruales que se agrupaban bajo el término “asfixia de la matriz”, siendo difícil distinguir en los relatos históricos cuándo se trataba realmente de endometriosis y cuándo de otras dolencias ginecológicas. Para mitigar los síntomas que describían estas mujeres, se solían prescribir remedios tales como el cerebro de liebre (para detener la menstruación), granados, la orina de toro o de hombre, la colocación endovaginal de testículos machacados de un macho cabrío o de un zorro. Aunque de primeras desagradables, podrían considerarse como los precursores ancestrales de una posterior terapia

hormonal. Así, la orina o los testículos machacados contienen testosterona, los granados poseen fitoestrógenos y otras sustancias que podrían actuar como agentes antiproliferativos de los implantes de endometriosis. En cualquier caso, son remedios más intuitivos que los remedios empleados en la antigua Grecia, donde colocaban a la mujer colgada boca abajo y la sacudían para recolocar el útero en su lugar, considerando la patología como un desplazamiento de la matriz hacia otras partes del cuerpo (Benagiano et al. 2011).

Además, es posible que algunas de las mujeres condenadas durante la Edad Media por la Inquisición acusadas de brujería por menstruaciones aberrantes, sangrados cíclicos por el ombligo, convulsiones cíclicas, sangrados periódicos por cicatrices, pudiesen haber sido también pacientes con endometriosis. Estas mujeres eran quemadas en la hoguera al considerarse estos signos como estigmas de posesión demoniaca, cuando muy probablemente podrían haber sido implantes endometriósicos de localización atípica como posteriormente veremos (Knapp, 1999).

Pero pasaron siglos hasta que, en 1860, Carl Von Rokitansky, médico, patólogo, filósofo y político austriaco, identificó la enfermedad como acúmulos de tejido disperso a los que denominó “adenomyomas” (Benagiano et al. 1991). Fue la primera descripción detallada de endometriosis a la que siguieron muchas otras, fruto de experimentos con cadáveres de médicos y patólogos. La endometriosis recibía entonces sus primeros nombres:

hematocele catamenial, tumores de sangre, cistosarcomas, retención menstrual o quistes sanguíneos recto-uterinos.

Algunos tratamientos históricos para paliar los síntomas de la endometriosis utilizados a finales del siglo XIX y principios del XX fueron la psicoterapia con terapia electroconvulsiva, sanguijuelas intravaginales, morfina, alcohol u opio como analgésicos. También se usó el éter mezclado con licor, ungüentos de plantas medicinales, hasta la extirpación quirúrgica de las lesiones o incluso de los ovarios, intervenciones que podían superar el 75% de mortalidad en aquella época (Knapp, 1999).

En esta línea quirúrgica uno de los principales impulsores fue el médico americano Thomas Cullen. Se convirtió en el principal experto de su época tras ser el primero en describir la afectación de la enfermedad en nervios pélvicos, apéndice o vías urinarias. Trató quirúrgicamente con los medios primitivos de la época algunos casos severos de endometriosis intestinal si bien, pocos de ellos sobrevivían a las infecciones postquirúrgicas (Benagiano et al. 2014; Knapp 1999).

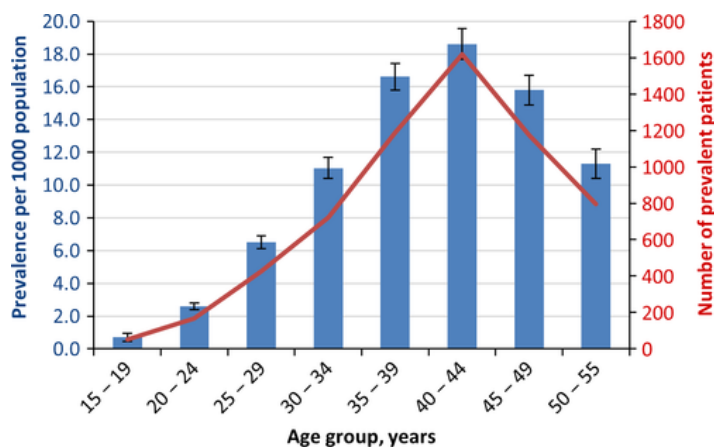
Fue el ginecólogo estadounidense J.A. Sampson en 1927 quien introdujo por primera vez el término “endometriosis” (Sampson, 1927), postulando la menstruación retrógrada como teoría etiopatogénica de la endometriosis, siendo actualmente una de las explicaciones causales más aceptada.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

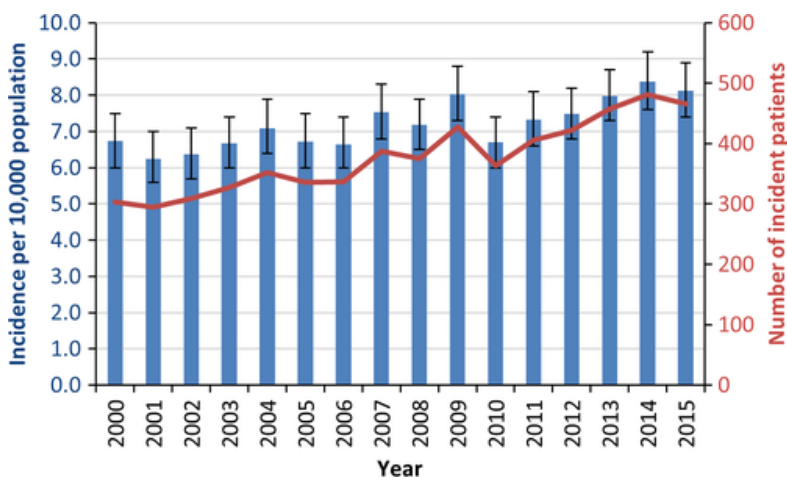
El crecimiento y mantenimiento de los implantes de endometriosis requieren del estímulo de los estrógenos ováricos. En consecuencia, la endometriosis suele acontecer en la edad reproductiva de la mujer. En nuestro entorno, es una enfermedad prevalente, pero con unas tasas de prevalencia e incidencia difíciles de estimar. De hecho, a pesar de numerosos estudios, se desconoce su prevalencia exacta en la población general, debido entre otros motivos, a variaciones de las cifras en función de la población de estudio (infraestimada en población sana y sobreestimada en poblaciones candidatas a cirugía u hospitalización por síntomas de dolor y/o infertilidad), y debido a que sus síntomas pueden ser poco específicos, lo cual dificulta su diagnóstico (Shafrir et al., 2018). No obstante, se estima que la endometriosis afecta entre el 2-10% de mujeres en edad fértil, con un pico de máxima incidencia en el momento del diagnóstico entre los 40 y los 45 años, convirtiéndola en una de las patologías ginecológicas más prevalentes de la mujer (**Gráfica 1**). Su incidencia anual es de 0.1% en el grupo de edad entre los 15 y los 49 años, con una tendencia ascendente en los últimos años (**Gráfica 2**) (Eisenberg et al., 2018).

Por otro lado, teniendo en cuenta poblaciones seleccionadas, estas cifras aumentan drásticamente. Por ejemplo, se ha publicado que entre el 5-50% de las mujeres infértiles y entre el 5-21% de mujeres

hospitalizadas por dolor pélvico padecen endometriosis (Shafrir et al., 2018; Ulett, 2019).



Gráfica 1. Prevalencia de la endometriosis diagnosticada estratificada por grupos de edad (Eisenberg et al., 2018).



Gráfica 2. Evolución de la incidencia de endometriosis 2000-2015 (Eisenberg et al., 2018).

Por otro lado, aunque la endometriosis ha sido poco estudiada en la adolescencia, puede ser una patología frecuente en este periodo en

aquellas adolescentes con dolor pélvico, suponiendo aproximadamente un 30% de los casos, e incluso puede alcanzar hasta el 75% en adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico refractario a tratamiento. Por tanto, es importante descartar el diagnóstico de endometriosis en los casos de dolor pélvico en adolescentes, especialmente en aquellos casos refractarios a los tratamientos médicos habituales (Shafrir et al., 2018).

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENDOMETRIOSIS

2.3.1 ANATOMIA TOPOGRÁFICA

La localización más frecuente de la endometriosis es la pelvis, principalmente los ovarios y las áreas cercanas que están cubiertas por peritoneo, tales como el fondo de saco de Douglas, los ligamentos anchos y los ligamentos útero-sacos (**Tabla 1**) (Dmowski and Radwanska, 1984). Con menor asiduidad se puede encontrar en las trompas de Falopio, cérvix, vagina, vulva, recto, sigma, apéndice ileocecal y ligamentos redondos. No obstante, se han identificado implantes de endometriosis en lugares extrapélvicos como ganglios linfáticos, hígado, páncreas, vejiga, pulmón, pleura, ombligo e incluso en extremidades (Jenkins et al. 1986; Vercellini et al. 2014). En ocasiones, se ha identificado implantes de endometriosis en la pared abdominal anterior, en relación con la incisión quirúrgica de una cesárea o de episiotomía.

Horton, et al. (2008) llevaron a cabo una revisión bibliográfica que incluyó 455 casos de implantes endometriósicos de pared abdominal, de los cuales, el 57% y el 11 % estaban en relación con partos por cesárea e histerectomía respectivamente. Por tanto, la endometriosis se ha identificado en prácticamente todos los tejidos a excepción del bazo, que parece gozar de una protección inmunológica especial (Rock and Markham, 1992).

2.3.2 TIPOS DE LESIÓN

Desde el punto de vista macroscópico la endometriosis puede presentarse de 3 formas:

1. Peritoneal (tipo I)
2. Ovárica (tipo II)
3. Infiltrante profunda (tipo III)

DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LA ENDOMETRIOSIS	
FRECIENTES	INFRECIENTES
Ovario	Omblico
Peritoneo pélvico	Cicatriz
Ligamentos uterinos	Riñón, uréter, vejiga
Intestinal	Pulmones
Ganglios linfáticos pélvicos	Cerebro
Cérvix	
Vagina	
Trompas de Falopio	

Tabla 1. Distribución anatómica de la endometriosis.
(*Endometriosis-2014. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), 2015*)

➤ TIPO I: Endometriosis peritoneal

Las lesiones peritoneales suelen tener un aspecto y tamaño variable. Se han descrito tres patrones de lesiones (Nisolle et al., 1990):

-Lesiones rojas (lesiones atípicas): lesiones “en llama”, recientes o activas. Se trata de lesiones glandulares, petequiral y/o áreas de hipervascularización (**Figura 2A y 2B**), principalmente en peritoneo de los ligamentos anchos y útero-sacros.

-Lesiones negras (lesiones típicas): lesiones antiguas o poco activas de color negro o azulado que aparecen como resultado del depósito de hemosiderina, proporcionando un color oscuro a la parte interna del tejido que semejan “quemaduras de pólvora” (**Figura 2B**). Están formadas por glándulas, estroma, tejido cicatricial y detritus intraluminal.

-Lesiones blancas: se trata de lesiones peritoneales gruesas de aspecto blanquecinas y opacas debido a la fibrosis, y que presentan un contorno irregular (**Figura 3**). En estas lesiones, los elementos glandulares son poco frecuentes y tienen una apariencia poco activa. Son lesiones que corresponden a cicatrices de lesiones activas previas.

➤ TIPO II: Endometriosis ovárica

La afectación ovárica está presente en un tercio de los casos de endometriosis. Puede presentarse como lesiones

superficiales o bien en forma de endometriomas (Nisolle & Donnez, 1997):

-Focos superficiales pueden tener una apariencia macroscópica atípica con lesiones marronáceas, lesiones rojas, depósitos parduscos y adherencias en la superficie del ovario.

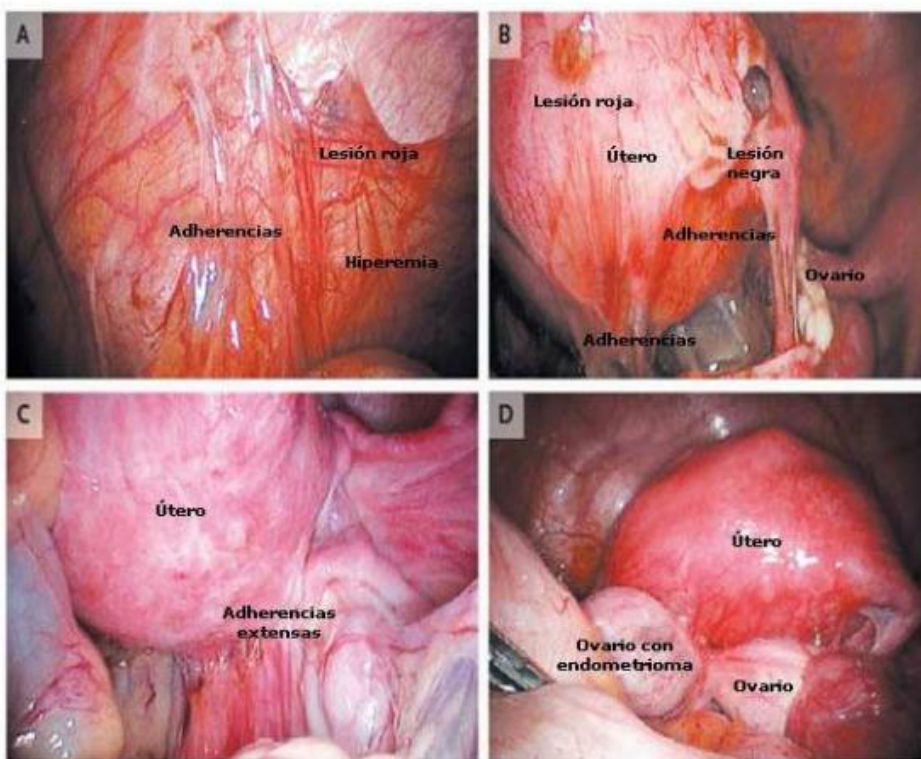


Figura 2. Tipos de lesiones peritoneales y endometrioma ovárico debido a endometriosis. A) implante endometriósico tipo lesión roja, adherencias e hiperemia peritoneal. B) implante peritoneal incluyendo una lesión roja y otra negra. C) extensas adherencias que distorsionan la anatomía pélvica normal. D) endometrioma adherido a cara posterior de útero y que se adhiere al ovario contralateral (Giudice, 2010).



Figura 3. Lesión blanca peritoneal por endometriosis (Rodríguez Tárrega, 2016).

Endometriomas o “quistes de chocolate” son formaciones quísticas de tamaño variable que contienen material espeso de aspecto achocolatado resultado del acúmulo de desechos hemáticos (**Figura 4**). En contraste con la mayoría de quistes hemorrágicos y/o funcionales del ovario, los endometriomas suelen tener paredes gruesas y adherencias fibróticas a menudo firmemente adheridos a las estructuras adyacentes (**Figura 2D**).

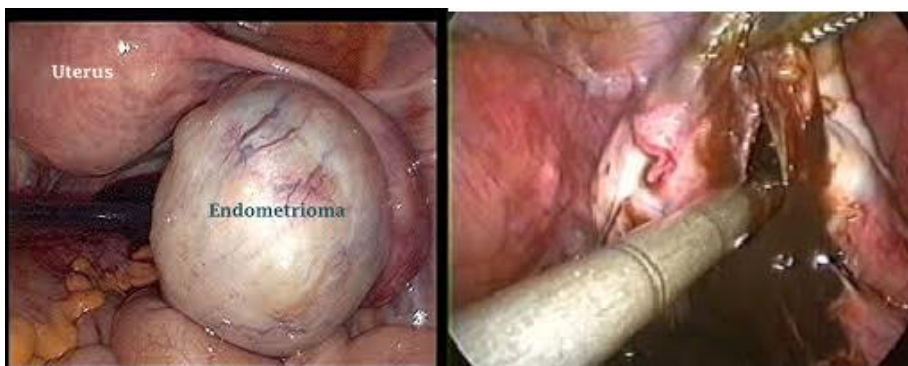


Figura 4. Imagen de endometriomas ováricos y su contenido achocolatado (<http://lapgincuc.blogspot.com>).

➤ *TIPO III: Endometriosis infiltrante profunda*

La endometriosis se considera infiltrante cuando las lesiones alcanzan más de 5 mm de profundidad en el peritoneo. Pueden estar situadas en el fondo de saco de Douglas, en el espacio vésico-uterino y en otras regiones de la pelvis (Cornillie et al., 1990). Algunos autores reservan este término para referirse a lesiones ubicadas en el retroperitoneo, en regiones distintas de la endometriosis común, y comprometiendo órganos como intestino, uréteres, vejiga o región recto-vaginal, pudiendo provocar dolor severo (Vercellini et al. 2014). Se estima que más del 20% de las pacientes con endometriosis presentan este tipo y suele ser multifocal en el 61% de los casos, además de coexistir con otros tipos de endometriosis (Dunselman et al. 2014). Puede producir dolor crónico e infertilidad, y está aceptada la relación entre el nivel del dolor, la localización y la profundidad de invasión. La manifestación clínica del dolor en este tipo suele ser dismenorrea, dispareunia, disquécia y dolor pélvico crónico, acompañado con frecuencia de rectorragia o hematuria (Carneiro, et al. 2017). Puede subdividirse en tres tipos según su localización anatómica como muestra la **Figura 5** (Chapron et al., 2006):

-Compartimento anterior: nódulos localizados en pared vesical (Kovoor et al., 2010) o ligamentos redondos (Gui et al., 2014).

-Pared pélvica lateral: puede existir afectación de uréteres, plexos nerviosos hipogástricos, espina ciática, ligamento sacroespinoso y,

en ocasiones nervios profundos de la pelvis como el nervio ciático o el nervio pudendo (Ceccaroni et al., 2011). Constituye la forma más frecuente de endometriosis infiltrativa profunda

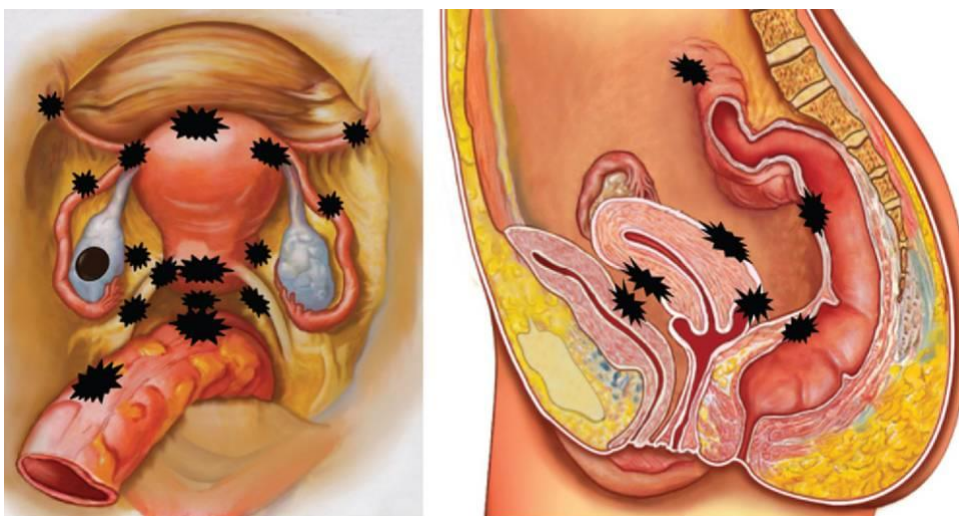


Figura 5. Anatomía pélvica femenina en plano coronal (a) y sagital (b), mostrando localización de endometriosis infiltrativa profunda. (Chamié et al., 2011).

- Compartimento posterior: afectación de ligamentos útero-sacos, parametrios, vagina, recto y tabique recto-vaginal (Bonte et al., 2002; Ruffo et al., 2012). Constituye la forma más frecuente de endometriosis infiltrativa profunda.

Por último, cabe destacar la posibilidad de encontrar endometriosis en localizaciones extrapélvicas como intestino delgado, sigma, ciego y apéndice ileocecal (Pergialiotis et al., 2015).

2.3.3 ANATOMÍA MICROSCÓPICA

El aspecto microscópico de tejido endometriósico es similar al del endometrio de la cavidad uterina, siendo los dos componentes principales el tejido epitelial tipo secretor y el tejido estromal (**Figura 6A**). Sin embargo, a diferencia del endometrio, los implantes de endometriosis a menudo contienen también tejido fibroso, depósitos de hemosiderina, quistes e histiocitos pigmentados en cantidad variable en función a la duración del proceso (Bonte et al., 2002; Nisolle et al., 1990). Los endometriomas están revestidos por epitelio endometrial, estroma y glándulas en la mayor parte de su superficie interna (**Figura 6B y 7A**), que los diferencia de los quistes ováricos hemorrágicos (Muzii et al., 2007).

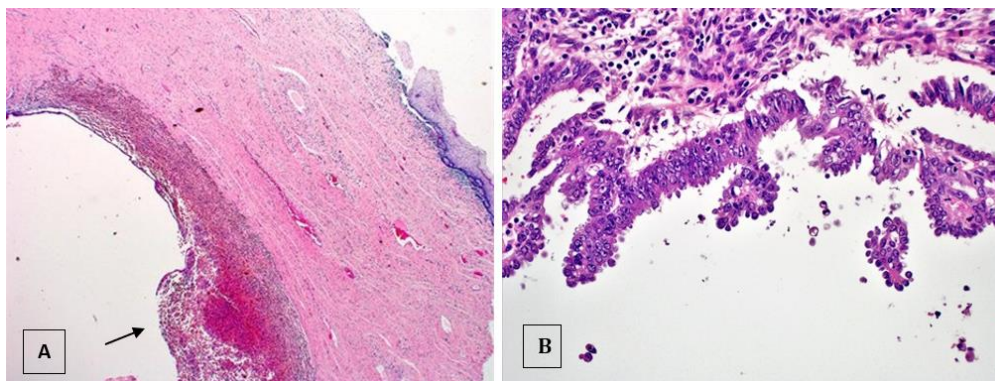


Figura 6: Estudio anatomopatológico de tejido endometriósico. A) Biopsia de ectocérvix con foco de endometriosis que comprende una lesión quística revestida de epitelio y rodeada de estroma con numerosos hemosiderófagos (H&E aumento x20); B) Endometrioma ovárico con características atípicas (H&E, aumento x200) (Arafah et al., 2021).

Anormalidades epiteliales, tales como hiperplasia, atipia o metaplasia pueden estar presentes en el revestimiento del quiste (**Figura 7B**). Aunque la importancia clínica de estos cambios no está bien definido (Prefumo et al., 2002).

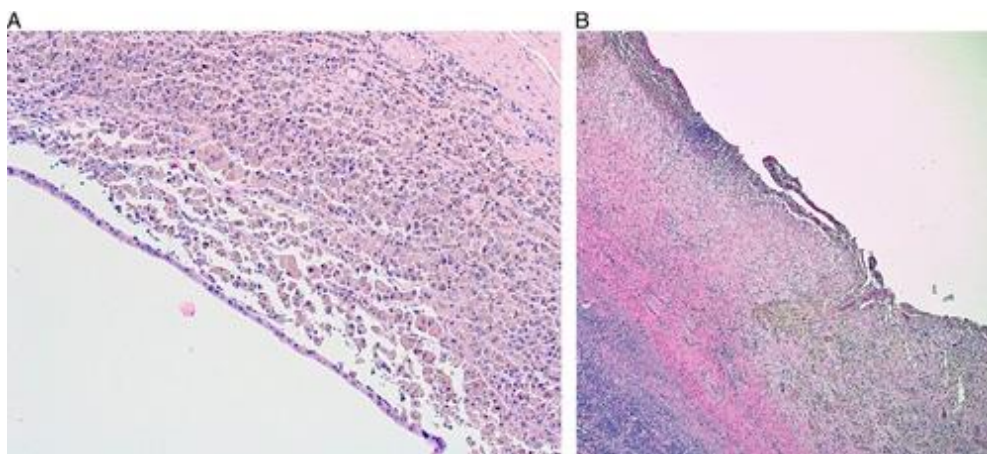


Figura 7: Histología del endometrioma y posibles anomalías epiteliales asociados a endometriosis. A) Pared de endometrioma ovárico con una sola capa de células epiteliales y numerosos hemosiderófagos (H&E, aumento x200); B) Revestimiento epitelial parcialmente atrófico con numerosos hemosiderófagos en estroma (H&E, aumento x40) (Arafah et al., 2021)

2.3.4 ESTADIO CLÍNICO DE LA ENDOMETRIOSIS

La primera clasificación propuesta para la endometriosis fue publicada por Sampson (1921). Desde entonces, han sido múltiples las propuestas de mejora (Adamson, 2011; Buttram, 1987; Kistner et al., 1977). Actualmente, la clasificación más ampliamente utilizada es la American Society for Reproductive Medicine (ASMR) revisada en 1997 (Canis et al., 1997). Según esta clasificación, la

endometriosis se divide en 4 estadios basándose en la presencia de implantes y/o adherencias a peritoneo, ovarios o trompas, y asignando una puntuación en función del tamaño, profundidad y localización de los implantes (**Figura 8**):

Estadio I (mínima): se asigna este estadio a pacientes que presentan una puntuación inferior o igual a 5 puntos. La afectación en este grupo suele incluir implantes endometriósicos peritoneales superficiales, asociados o no a afectación ovárica superficial de pequeño tamaño y adherencias laxas limitadas.

Estadio II (leve): se encuentran en este grupo pacientes con puntuación entre 6 y 15 puntos. En estos casos, además de las lesiones descritas anteriormente, pueden existir implantes peritoneales profundos.

Estadio III (moderada): se asigna a pacientes que obtienen entre 16 y 40 puntos. Pueden presentar obliteración parcial del fondo de saco de Douglas y endometrioma de mayor tamaño, además de adherencias firmes.

Estadio IV (grave): incluyen las pacientes con puntuación superior a 40 puntos. Además de las lesiones ya descritas pueden presentar obliteración completa del fondo de saco de Douglas.

A pesar de ser la más empleada en la práctica clínica, esta clasificación presenta limitaciones ya que basa su puntuación en una exploración laparoscópica subjetiva, sobrestima la relevancia del endometrioma (asignándole de entre 16 a 20 puntos) y también la

de la obliteración del saco de Douglas (a la que otorga 40 puntos) frente a, por ejemplo, los nódulos profundos (máximo de 6 puntos) y no contabiliza lesiones en uréter o extrapélvicas. Tampoco muestra correlación clínica con fertilidad o dolor pélvico, y no tiene en cuenta el carácter multifocal de las lesiones de endometriosis profunda, su distribución anatómica o las dificultades quirúrgicas que todo ello suponga.

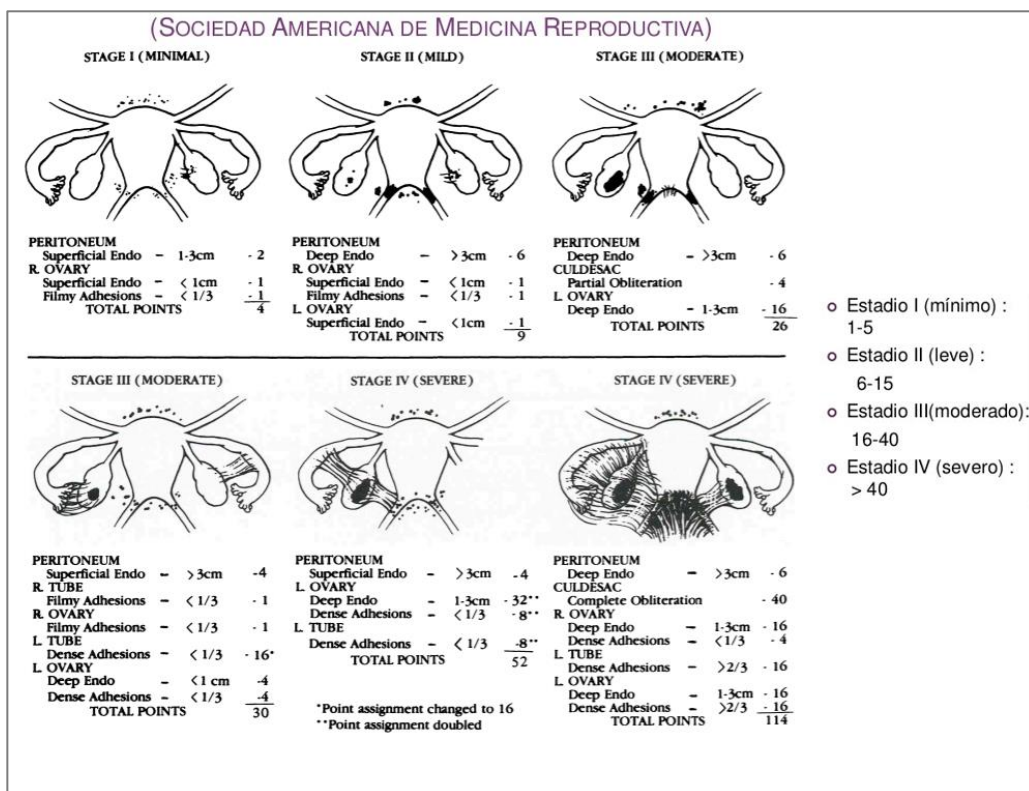
















Figura 8. Estadiaje clínico de la endometriosis de la ASRM revisada (American Society for Reproductive Medicine) (Arafah et al., 2021).

Teniendo en cuenta todo ello, en los últimos años han surgido clasificaciones alternativas que se han centrado en valorar temas específicos relacionados con la enfermedad. En 2005 se desarrolla la clasificación ENZIAN, posteriormente revisada en 2011, centrada en describir las lesiones infiltrativas profundas de la enfermedad en lugar del sistema de puntos empleado por la ASRM. Esta clasificación se emplea principalmente en Alemania, y realiza la descripción morfológica de las lesiones profundas en base a su ubicación y a tamaño de la lesión, de forma similar a un sistema TNM (Tuttles et al., 2005; Zondervan et al., 2018) (**Figura 9**). Esta clasificación se ha considerado una buena herramienta complementaria a la de la ASRM, especialmente útil para planificar el manejo de las lesiones de endometriosis profunda (Haas et al., 2013), pero continúa dejando pendiente la valoración de los resultados reproductivos de las pacientes sometidas a la cirugía (Adamson, 2011).

Por ello, en 2010 se publicó el “Endometriosis Fertility Index” (EFI), un sistema que aúna la puntuación de la clasificación ASRM, con la historia de infertilidad de la paciente y el estado de sus órganos reproductivos al finalizar la cirugía (Adamson & Pasta, 2010) (**Figura 10**). Revisado posteriormente por diferentes autores y sometido a valoraciones externas parece que el EFI consigue mejor valoración del pronóstico reproductivo de la paciente con endometriosis, permitiendo un asesoramiento personalizado sobre la necesidad de llevar a cabo o no, una técnica de reproducción asistida (Adamson, 2011).

Dado que ninguna de las clasificaciones es la ideal, por el momento deberemos individualizar cada caso para emplear el esquema que mejor se ajuste a los objetivos perseguidos con cada paciente o en su defecto, recurrir a la combinación de varias clasificaciones para combinar la información y lograr una visión más completa de la enfermedad.

Compartment Grade	A Rectovaginal septum Vagina	B/BB* Sacrouterine ligament Pelvic wall	C Bowel	
Grade 1 < 1 cm				FA 
Grade 2 1-3 cm				FB 
Grade 3 > 3 cm				FU 
				FI 
				FO 

* BB = bilateral involvement

Figura 9. Clasificación de ENZIAN. Diseñada especialmente para describir la endometriosis infiltrativa profunda. (FA: adenomiosis; FB: infiltración vejiga; FU: infiltración uréter; FI: infiltración intestinal; FO: otras localizaciones profundas (Tuttlies et al., 2005)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 60px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:

<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 80px; height: 20px; border: 2px solid black;" type="text"/>
		Historical		Surgical
				EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

Months	9-10	7-8	6	5	4	0-3
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
6	25%	15%	10%	5%	2%	1%
12	45%	30%	20%	10%	5%	2%
18	60%	45%	35%	15%	10%	3%
24	65%	55%	45%	25%	15%	4%
30	68%	60%	50%	35%	20%	5%
36	70%	65%	55%	40%	25%	6%

Figura 10. Endometriosis Fertility Index (EFI) (Adamson & Pasta, 2010).

2.4 SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD

La clínica de esta enfermedad es altamente variable, correlacionándose débilmente con la localización de las lesiones endometriósicas, mientras que su intensidad depende de la actividad y profundidad de las lesiones. Aunque no hay que perder de vista que existe un porcentaje no desdeñable de pacientes asintomáticas.

Los síntomas clásicos de la endometriosis son dismenorrea, dolor pélvico y subfertilidad. En un estudio de 940 mujeres con endometriosis, aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes sintomáticas experimentaban dolor y/o dismenorrea. La frecuencia de los diferentes tipos de síntomas fueron: dismenorrea (79 %), dolor pélvico (69 %), dispareunia (45%), molestias intestinales (36 %), dolor intestinal (29 %), infertilidad (26 %), masa ovárica (20 %), disuria (10 %) y otros problemas urinarios (6%) (Sinaii et al., 2008).

Más raros son otros síntomas derivados de la afectación de otras estructuras anatómicas como la endometriosis torácica o pulmonar que puede manifestar con neumotórax, hemoptisis catameniales, o síntomas neurológicos por afectación cerebral (Korom et al., 2004). A veces la endometriosis se asocia con otras enfermedades, por ejemplo la enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome de cistitis, vejiga intersticial o síndrome del intestino irritable (Seaman et al., 2008).

2.4.1 DIMENORREA y DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

La dismenorrea asociada a endometriosis es un dolor pélvico sordo o calambres que comienza típicamente uno o dos días antes de la menstruación, y después persiste durante toda la menstruación e incluso durante varios días después. Los casos de dismenorrea severa puede estar asociada a la obliteración del saco de Douglas (Fauconnier et al., 2002) y a la presencia de lesiones rectales y/o vaginales (Chapron et al., 2006).

El dolor pélvico típico de la endometriosis es generalmente crónico (definido como un dolor no cíclico durante 6 o más meses). Puede aparecer de forma brusca e intermitente durante el ciclo menstrual, o por el contrario puede ser continuo, pulsátil o punzante, y puede aumentar con la actividad física (Giudice, 2010). La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con el grado de la enfermedad. Esta paradoja se puede explicar por la localización de las adherencias, la distorsión anatómica con compresión de terminaciones nerviosas (Hao, Zhao, and Wang, 2009) y la actividad metabólica de las lesiones (con producción de prostaglandinas que estimulan los receptores nociceptivos), y no depender del volumen de los implantes (McAllister et al., 2016).

2.4.2 SINTOMAS UROLÓGICOS E INTESTINALES

La endometriosis del tracto urinario puede ser asintomática o presentarse en forma de urgencia urinaria, hematuria durante la menstruación, dolor suprapúbico con la micción o retención

urinaria (Berlanda et al., 2009). La endometriosis ureteral puede ser asintomática o manifestarse como dolor cólico en región lumbar o hematuria macroscópica. A veces podemos asistir a una pérdida silenciosa de la función renal por atrapamiento ureteral asintomático (Bretón et al. 2013).

Los síntomas intestinales asociados a la endometriosis incluyen diarrea, estreñimiento, disquecia, y dolor abdominal (Fauconnier et al., 2002). Se han descrito cuadros de suboclusión, e incluso obstrucción intestinal en pacientes con endometriosis (Fernández-de la Varga, Béjar-Serrano, and del Pozo-del Valle, 2019).

2.4.3 DISPAREUNIA

Hace referencia a la aparición de dolor pélvico irradiado al recto durante el coito vaginal. Está relacionada significativamente con la endometriosis vaginal, ya que durante la penetración vaginal se desencadena el dolor debido a la afectación del septo rectovaginal, por la fijación forzada del útero en retroversión, por las adherencias firmes anexiales o por la presencia de nódulos endometriósicos en los ligamentos útero-sacros o en el fondo de saco de Douglas (P. Vercellini et al., 1996). Cuando se asocia a defecación dolorosa durante la menstruación son sugestivos de enfermedad infiltrante profunda en el retrocervix y/o en el tabique recto-vaginal (Fauconnier et al., 2002).

2.4.4 TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

La endometriosis constituye una causa importante de infertilidad por su elevada prevalencia. Suele ser la forma de presentación de la enfermedad en la cuarta parte de paciente con endometriosis. No obstante, existe un porcentaje de gestaciones espontáneas en estas pacientes, por lo que la relación causal entre endometriosis e infertilidad no está del todo clara, y pueden influir otros factores (Fadhlaoui, Bouquet de la Jolinière, and Feki, 2014).

El principal problema de la infertilidad asociada a la endometriosis es que suelen tener peores resultados con las técnicas de reproducción asistida comparados con otras causas de esterilidad (Barnhart, Duns Moor-Su, and Coutifaris, 2002). Los mecanismos que contribuyen a la infertilidad en estas pacientes son controvertidos y complejos, aunque parece que dependen, al menos parcialmente, de las diferentes etapas de la enfermedad (Fadhlaoui et al., 2014).

En casos de endometriosis moderadas o severas, existe distorsión de la anatomía pélvica a consecuencia de grandes lesiones de endometriosis y adherencias pélvicas que provocan retracciones pronunciadas, fijación y obstrucción de las trompas, e incluso cobertura de los ovarios, distorsionado así las relaciones anatómicas entre órganos. Esto contribuiría a disminuir la fertilidad, al dificultar la liberación del ovocito, bloquear la entrada de espermatozoides en útero y la captación del ovocito por la trompa de Falopio cuando

se produce la ovulación (Bulletti et al., 2010). Por otro lado, la presencia de endometriomas y su cirugía son responsables de la disminución de la reserva ovárica en estas pacientes (Goodman et al., 2016).

Por el contrario, estadios precoces de la enfermedad (endometriosis leves o mínimas) con mínima afectación anatomopatológica, se relacionan solamente con una moderada disminución de la fertilidad, existiendo mayor dificultad para explicar el mecanismo de aparición de la infertilidad. De hecho, son estas pacientes las que suelen quedar embarazadas de forma espontánea, hablando de “subfertilidad” (Sinaii et al., 2008). En estos casos pueden no existir distorsiones anatómicas, por lo que se plantea la hipótesis de que la disminución de la fertilidad en endometriosis mínima/leve está asociada con la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas o quimiocinas (Bulun, 2009), lo que conduciría a un efecto proinflamatorio e inmunológico adverso generando un ambiente peritoneal inhóspito que perjudica al ovárico, a las trompas y a la función endometrial, además de conducir a una foliculogénesis, fertilización y/o implantación defectuosa (Gupta et al., 2008).

Aunque el proceso por el cual la endometriosis provoca sub/infertilidad es muy complejo y aún hay muchas cuestiones sin resolver, existe una serie de hallazgos que intentan justificar este hecho:

1) *Foliculogénesis alterada*: se ha observado un crecimiento folicular más lento en pacientes con endometriosis mínima o leve cuando se compara con pacientes con otras causas de infertilidad, así como un menor tamaño del folículo dominante, una fase folicular más prolongada y menor concentración de estradiol y LH en el líquido folicular, lo cual da lugar a una menor tasa de fecundación (Cahill et al., 1997; Gupta et al., 2008). Además, hay evidencias de niveles altos de citoquinas proinflamatorias en el líquido folicular de estas pacientes como IL-6 y TNF- α (Da Broi, Ferriani, and Navarro, 2019).

2) *Pérdida de la calidad del ovocito* dando como resultado a embriones con menor potencial de implantación. En un estudio reciente, se examinó mediante microscopía electrónica de transmisión que los ovocitos de pacientes con endometriosis leve sometidas a fecundación in vitro, comparadas con pacientes control, una estructura mitocondrial anormal y una masa mitocondrial disminuida. En el análisis de ADN mitocondrial mediante PCR en tiempo real reveló que el número de copias de este ADN estaba reducido de forma significativa en los ovocitos de pacientes con endometriosis, sugiriendo que la alteración estructural y funcional de las mitocondrias podría afectar a la fertilidad de estas pacientes (Xu et al., 2015).

3) *Inhibición de los cilios de la mucosa de las trompas*: afecta el transporte tubárico de gametos.

4) *Receptibilidad endometrial alterada*: se han descrito distintas anomalías en la expresión de factores tisulares, angiogénicos y proteolíticos en el endometrio de mujeres con endometriosis (Da Broi et al., 2019). Por otro lado, se ha demostrado que existe un aumento de la inmunorreactividad de la apolipoproteína A-I en el epitelio luminal del endometrio eutópico y en líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, que podría condicionar una menor receptividad endometrial (Brosens et al., 2010). También se ha descrito cierto grado de resistencia a la progesterona en el endometrio de mujeres con endometriosis (Giudice, 2010).

5) *Afectación espermática*: diversos estudios sugieren daño al ADN espermático al entrar en contacto con el líquido peritoneal en el cual existe niveles elevados de TNF- α dando lugar a peroxidación de membranas, aumento de la apoptosis, y el aumento de IL-1, pudiendo afectar a la unión del espermatozoides con la zona pelúcida del ovocito (Da Broi et al., 2019; Gupta et al. 2008). El aumento de macrófagos en líquido peritoneal de estas pacientes puede incrementar el proceso de fagocitosis espermática dificultando la fecundación (Soldati et al., 1989).

2.4.5 ALTERACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Pese a ser un campo muy poco explorado en los estudios de investigación centrados en pacientes con endometriosis, estudios recientes enfocados en mujeres con dolor pélvico crónico que incluyen una importante proporción de pacientes con

endometriosis indican la presencia de importantes alteraciones en el sistema músculo-esquelético. En este sentido, se ha descrito una mayor prevalencia de puntos gatillo miofasciales en mujeres con dolor crónico en comparación con mujeres control (Fuentes-Márquez et al., 2019). Además, se ha demostrado la presencia de alteraciones musculares en la región abdomino-lumbo-pélvica. En este sentido, se ha observado diferencias significativas en el estado de la musculatura del suelo pélvico (Mabrouk et al., 2018), así como una mayor debilidad de la musculatura abdominal y lumbar (Lara-Ramos et al., 2021), lo que podría estar relacionado con una menor estabilidad de la región abdomino-lumbo-pélvica, de especial interés durante el desempeño laboral y la realización de las actividades de la vida diaria, pues es necesaria una adecuada estabilidad de esta región para llevar a cabo una correcta transmisión de fuerzas desde la zona central del cuerpo hasta las extremidades.

Además, se ha observado una alta prevalencia de fatiga crónica asociada a la endometriosis (Mundo-López et al., 2020), lo que podría contribuir, junto a la presencia de dolor pélvico crónico, a una peor condición física y calidad de vida (Álvarez-Salvago et al., 2020).

2.4.6 AFECTACIÓN PSICOLÓGICA

Un amplio número de estudios han explorado la presencia de alteraciones psicológicas en pacientes con endometriosis. En este sentido, se ha confirmado la alta prevalencia de ansiedad y

depresión en pacientes con endometriosis, la presencia de pensamientos catastrofistas en relación con el dolor o un menor nivel de felicidad autopercebida (Álvarez-Salvago et al., 2020). También se han reportado mayores niveles de somatización y sensibilidad interpersonal (Laganà et al., 2015) o mayor prevalencia de adicción al alcohol/drogas o síndrome de déficit de atención con hiperactividad (Gao et al., 2020).

2.4.7 CALIDAD DE VIDA

También existe suficiente evidencia en relación a la caída significativa de la calidad de vida de pacientes con endometriosis (Bourdel et al., 2019). En este sentido, los principales síntomas relacionados con la endometriosis tales como el dolor pélvico crónico han demostrado estar fuertemente relacionados con esta pérdida de calidad de vida. Además, una alta prevalencia de problemas en el desempeño ocupacional, tales como altas tasas de absentismo y presentismo laboral se han reportado en numerosos estudios (Fourquet et al., 2011; Nnoaham et al., 2011), con una estrecha relación con la carga sintomática individual.

2.5 RIESGO DE MALIGNIZACIÓN EN ENDOMETRIOSIS

A pesar de considerarse la endometriosis una enfermedad benigna, en los últimos años se ha demostrado que comparte algunas

características en común con las enfermedades malignas. Mediante anticuerpos anti-colágeno tipo IV (específico de la membrana basal), se ha demostrado que todas las lesiones endometriósicas presentan una membrana basal continua e intacta que las rodea (Evers and Willebrand, 1987). Sin embargo, en el 3.6% de los casos hay atipia epitelial severa, e incluso alteraciones inmunofenotípicas y/o moleculares que bien puede tener un origen reactivo, también pueden exhibir un auténtico potencial maligno y ser un paso intermedio en la progresión neoplásica (Prefumo et al., 2002).

Las neoplasias malignas asociadas a endometriosis (AEN) ocurren en aproximadamente 0.5-1% de los casos y generalmente aparecen en la endometriosis ovárica. Existe mayor afectación entre las pacientes más jóvenes e infértiles (Mikami, 2014; Wei, William, and Bulun, 2011). Además, suelen tener mejor pronóstico, ya que muchos de estos tumores están confinados a los ovarios en el momento del diagnóstico (Gurung et al., 2013). Por orden de frecuencia los AEN más comunes son el carcinoma de ovario endometriode (70%) y el carcinoma de células claras (14%). Otras AEN son los tumores endometrioides borderline, los tumores mullerianos mucinosos y los tumores epiteliales mixtos (seromucinosos), pero ocurren con menos frecuencia (Matias-Guiu and Stewart, 2018).

2.6 ETIOPATOGENIA. TEORÍAS DEL ORIGEN DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis sigue siendo actualmente una enfermedad enigmática respecto a su etiología. Desde hace más de 70 años se han formulado numerosas teorías para tratar de explicar su origen (Figura 11). En este sentido, aunque la teoría más aceptada es “la menstruación retrógrada”, ninguna de las formuladas actualmente consigue explicar todas las formas de endometriosis (Vitale et al., 2018).

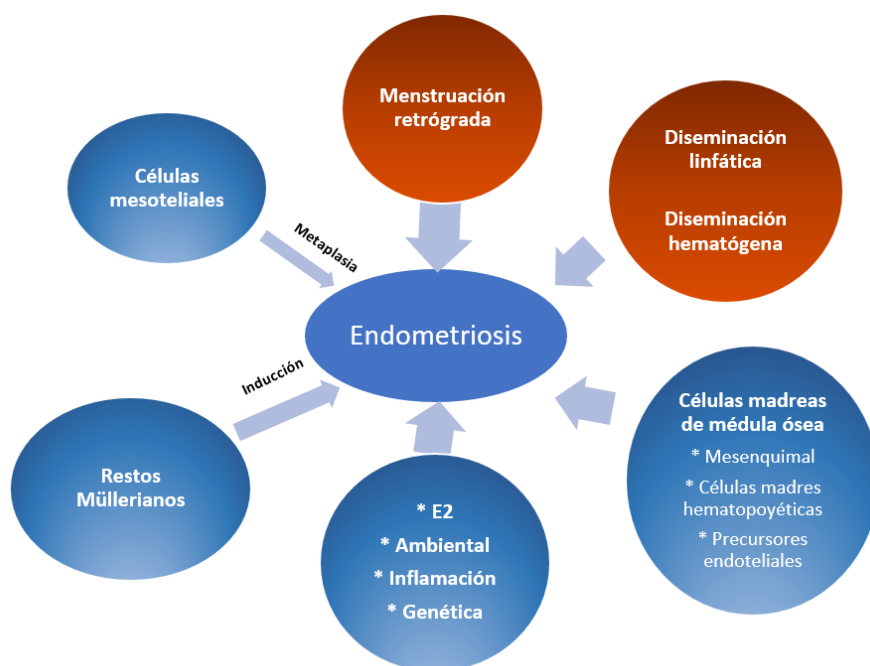


Figura 11. Esquema de las teorías etiopatogénicas de la endometriosis. Teorías basadas en origen de la endometriosis en endometrio uterino (rojo). Teorías basadas en origen en endometrio extrauterino o teorías de transformación celular (azul).

Las teorías propuestas hasta el momento se pueden clasificar en dos grupos según si defienden un origen uterino o no uterino de la endometriosis:

2.6.1 TEORÍAS BASADAS EN UN ORIGEN UTERINO DE LA ENDOMETRIOSIS

➤ *Teoría de la menstruación retrógrada*

Postulada por primera vez por Sampson en 1927, se trata de la teoría más aceptada actualmente, y sobre la cual se basan la mayoría de investigaciones. En su trabajo, describió como origen de la endometriosis la implantación de células endometriales viables descamadas en la superficie peritoneal y en órganos pélvicos, las cuales migran a la cavidad peritoneal mediante el reflujo de sangre menstrual a través de las trompas de Falopio (Sampson, 1927).

Esta teoría es apoyada por la demostración de células viables en el flujo endometrial y su capacidad para implantarse en peritoneo. Otro argumento a favor es la mayor incidencia de endometriosis en mujeres con obstrucciones de las vías genitales que dificulta el flujo menstrual por la vagina y, por tanto, aumentan la probabilidad de reflujo a través de las trompas de Falopio. Es el caso de algunas malformaciones müllerianas, septo uterino y la estenosis cervical (Ugur et al., 1995). La distribución anatómica de las lesiones endometriósicas también apoya esta teoría. Los implantes superficiales se encuentran localizados con mayor frecuencia en el

compartimento posterior de la pelvis y en la hemipelvis izquierda, lo que se explica por la acumulación del flujo menstrual retrógrado en el fondo de saco de Douglas por acción de la gravedad, y en la hemipelvis izquierda debido al obstáculo que supone el sigma para la difusión del flujo menstrual que proviene de la trompa izquierda, aumentando el intervalo de tiempo para que los fragmentos endometriales se implanten en estas zona (Al-Fozan and Tulandi, 2003).

Sin embargo, mientras que se ha podido documentar por visión directa mediante laparoscopia que la menstruación retrógrada sucede en 76-90% de las mujeres, la endometriosis sólo ocurre en 6-10% de la población, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos implicados (Patel et al., 2018).

➤ *Teoría de la diseminación linfática y hematógena de células endometriales*

Esta teoría sugiere que la endometriosis podría ser resultado de la diseminación linfática y hematógena de células endometriales, siendo la teoría más aceptada para explicar endometriosis en localizaciones alejadas del peritoneo como las torácicas o las de localización extraabdominal (Donnez et al., 2002; Halban, 1924). Existen evidencias que muestran que las células endometriales pueden metastatizarse a través de la vía linfática y rutas hematógenas (Machairiotis et al., 2013).

2.6.2 TEORÍAS BASADAS EN UN ORIGEN NO UTERINO DE LA ENDOMETRIOSIS

➤ Teoría de la metaplasia celómica

La teoría de la metaplasia celómica se basa en estudios embriológicos que demuestran que todos los órganos pélvicos, incluyendo el endometrio, tienen un origen común a partir de células que recubren la cavidad celómica. Según esta teoría, la endometriosis se originaría mediante un proceso de transformación metaplásica de células celómicas indiferenciadas de origen embrionario que recubren el peritoneo pélvico, en respuesta a distintos estímulos externos (Meyer, 1919). Esta teoría explicaría la aparición de endometriosis en cualquier localización de la cavidad abdominal y en la cavidad pleural, así como su diagnóstico en etapa prepuberal o en mujeres que nunca han menstruado, y los casos raros de endometriosis en varones (Tong et al., 2019).

➤ Teoría de la inducción

Es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica, que propone que alteraciones bioquímicas y factores inmunológicos pueden inducir el desarrollo de endometriosis a partir de células madre totipotentes presentes en el tejido conjuntivo (Laganà et al., 2018).

➤ Teoría de los restos embrionarios müllerianos

Células residuales de la migración embrionaria de los conductos de Müller pueden diferenciarse en células endometriales en zonas

ectópicas y desarrollar lesiones endometriósicas, bajo el estímulo de estrógenos durante la pubertad o en respuesta a moléculas que mimetizan estrógenos (Von Recklinghausen, 1896; Russell, 1899). Un argumento que cuestionaría la teoría de los restos embrionarios es el momento de aparición de la endometriosis, ya que, teniendo en cuenta esta hipótesis, la endometriosis debería aparecer inmediatamente tras la menarquia, pudiendo explicar sólo estos casos de endometriosis o los casos existentes en varones (Rei, Williams, and Feloney, 2018).

➤ *Teoría de las células madre de la médula ósea*

Se trata de la teoría más reciente. Defiende que las células madre circulantes procedentes de la médula ósea podrían diferenciarse en tejido endometrial en distintas localizaciones (Sasson and Taylor, 2008). Esta teoría también podría explicar el extraño hallazgo de lesiones endometriósicas en varones (Rei, Williams, and Feloney, 2018).

➤ *Teoría genética-epigenética*

Cambios genéticos y epigenéticos podrían explicar la predisposición, los cambios en el endometrio y en el plasma, los cambios en la inmunología, la disminución del mecanismo de defensa contra el estrés oxidativo y los trastornos del embarazo asociados a esta enfermedad (Koninckx et al., 2019; Laganà et al., 2018). La acumulación de mutaciones (bien sea en endometriosis

heredada de forma familiar o una mutación somática en endometriosis esporádica), da lugar a células endometriales mutadas las cuales viajan a través de las trompas de Falopio. Estas células mutadas tendrían la posibilidad de alcanzar el peritoneo y sobrevivir. Tras este contacto inicial, estas mutaciones podrían alterar el metabolismo y la biología básica de las células, dando lugar a la endometriosis. Aquellas mujeres que heredan genes mutados tienen una mayor probabilidad de sufrir endometriosis en relación a aquellas que requieren dos mutaciones esporádicas (Bischoff and Simpson, 2004). Este ambiente es diferente del ambiente uterino por una inmunología, endocrinología, factores de crecimiento y citocinas diferentes. Los cambios epigenéticos y genéticos pueden ser causados por errores aleatorios durante la división celular y por factores como la radiación, la contaminación con dioxinas y factores que induzcan estrés oxidativo (Koninckx et al., 2019).

2.7 ETIOPATOGENIA. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENDOMETRIOSIS

Pese a la disparidad entre estudios y a los posibles sesgos existentes, se ha considerado una serie de factores de riesgo para el desarrollo de endometriosis como tener obstrucción del flujo menstrual por alteraciones müllerianas (Hediger, Hartnett, and Louis, 2005), la exposición al dietilestilbestrol en útero, la exposición prolongada a estrógenos endógenos debido a una menarquia precoz, menopausia

tardía, nuliparidad, ciclos menstruales cortos y larga duración del flujo menstrual, el bajo peso al nacer (Hediger, Hartnett, and Louis, 2005; Missmer et al., 2004) y el bajo índice de masa corporal (Kabir, Rahman, and Rahman, 2015). Los antecedentes familiares de endometriosis con herencia posiblemente poligénica multifactorial (Hansen & Eyster, 2010) y alteraciones autoinmunes, como un aumento en el número y activación de los macrófagos, también han sido considerados posibles factores de riesgo para endometriosis (Burney & Giudice, 2012) . Por el contrario, una lactancia prolongada, se asocian a un menor riesgo de sufrir endometriosis (Treloar et al., 2010).

No existe una teoría exacta que pueda explicar todo lo observado en la endometriosis, sino que se reconoce que es una enfermedad multifactorial, que implica factores anatómicos, hormonales, inmunológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales. Independientemente de cuál sea el origen exacto de la endometriosis, deben existir mecanismos moleculares necesarios para que las células endometriales por la vía que sea, sobrevivan e implanten fuera de la cavidad uterina y se desarrolle la enfermedad (**Figura 12**):

➤ *Factores genéticos*

Se ha comprobado la implicación de factores genéticos en la susceptibilidad a padecer endometriosis, así como una predisposición familiar. Tener familiares de primer grado afectados

aumenta la probabilidad entre 5 y 7 veces de padecer endometriosis confirmada quirúrgicamente. Los resultados de un estudio poblacional realizado en gemelas sugieren que los factores genéticos contribuyen en un 47% en el desarrollo de endometriosis, mientras que los factores ambientales contribuyen en el 53% restante (Saha et al., 2015). Esta asociación no sigue un patrón de herencia mendeliana, sino que probablemente se trate de una herencia poligénica multifactorial (Hansen and Eyster, 2010). De hecho, se ha visto que la endometriosis con predisposición familiar tiende a ser más severa en comparación con los casos esporádicos y, además aparecen en edades tempranas. Esto sugiere que hay mayor predisposición genética en las personas con endometriosis severa, y por lo tanto mayor probabilidad de tener hermanos o descendencia afectada (Klemmt and Starzinski-Powitz, 2017). En relación a esto, algunos estudios moleculares de ADN han encontrado alteraciones genéticas en las células endometriósicas, que les confiere mayor capacidad de supervivencia. Es el caso de la sobreexpresión del protoncogen antiapoptótico bcl-2 en el endometrio tanto eutópico como ectópico de mujeres con endometriosis frente al de mujeres sanas. (Campbell and Thomas, 2001).

En cuanto a alteraciones epigenéticas, hace referencia a la transmisión estable de los fenotipos celular sin cambios en la secuencia o en el contenido del ADN, los cuales implican procesos nucleares, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y la red de factores de transcripción (Guo, 2009). Están implicadas en

el desarrollo, enfermedades, envejecimiento, y son responsables de fenómenos como la inactivación del cromosoma X y el imprinting genómico (Rodenhiser, 2006). Existen evidencias acumulativas de varias alteraciones epigenéticas en endometriosis que afectan a factores hormonales e inmunológicos tales como la hipermetilación de promotores de genes como el gen HOXA10 y el receptor de progesterona tipo B (Wu et al., 2005), provocando un silenciamiento de estos genes; así como hipometilación de otros promotores de genes como ER- β y el factor esteroideogénico-1 que conlleva a un aumento en la expresión de los mismos (Q. Xue et al., 2007a; Q. Xue et al., 2007b).

➤ *Factores inmunológicos*

Aunque no está claro si estas alteraciones inmunológicas inducen la endometriosis o son una consecuencia, parecen jugar un importante papel en la persistencia y progreso de los implantes. A pesar de que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis contiene un alto número de células inmunes, éstas parecen facilitar más que inhibir el desarrollo de la endometriosis. A grandes rasgos, se ha observado una inmunidad celular deficiente, una menor actividad de las células Natural Killer (NK) y una resistencia de las células endometriales a la citotoxicidad de estas últimas, lo que en conjunto les permite a esas células endometriales escapar a la inmunovigilancia. Estos cambios en el sistema inmune en la endometriosis disminuye el reconocimiento y destrucción de las células endometriales ectópicas, facilitando la persistencia de tejido endometrial en

localizaciones anómalas (Gazvani and Templeton, 2002). Esto podría deberse a una predisposición genética para no responder frente a antígenos endometriales o debido a un abundante reflujo que sobrecarga la capacidad fagocítica de las células inmunes del peritoneo (Patel et al., 2018).

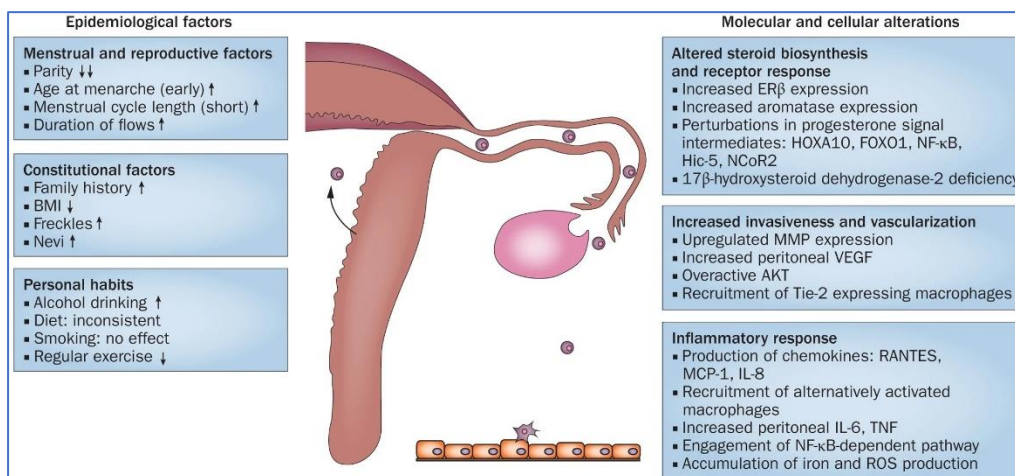


Figura 12. Factores epidemiológicos y mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la endometriosis (Vercellini et al., 2014). La mayoría de mujeres presentan menstruación retrógrada. Sin embargo, solo en algunos casos los fragmentos endometriales que alcanzan la cavidad peritoneal, consiguen implantarse, crecer e invadir estructuras pélvicas. Para ello, debe existir una predisposición individual tanto epidemiológica como por alteraciones moleculares que favorezcan la implantación y el desarrollo de endometriosis. **Erβ**: receptor estrogénico β, **FOXO1**: forkhead box o1 (factor de transcripción), **HOXA 10**: homeobox A10 (factor de transcripción), **MCP-1**: proteína quimiotrayente de monocitos-1, **MMP**: metaloproteinasas, **NCoR2**: correpresor del receptor nuclear-2, **NF-κB**: factor nuclear κB, **ROS**: especies reactivas oxidadas, **TNF**: factor de necrosis tumoral, **VEGF**: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Además, existe un aumento de la concentración de macrófagos en el líquido peritoneal, constituyendo el 85% de los leucocitos del líquido. El aumento del número de los macrófagos con una actividad fagocítica disminuida en el líquido peritoneal en mujeres con endometriosis promueven el crecimiento del endometrio ectópico y estimula la angiogénesis, tras la liberación de moléculas quimiotácticas (Gazvani and Templeton, 2002). Se cree que una posible causa de la disminución de la función fagocitaria en mujeres con endometriosis es la alteración en los niveles de citocinas y hormonas presentes en el líquido peritoneal y la falta de interacción entre macrófagos y componentes de la matriz extracelular (MEC), que resulta en una disminución de la expresión de receptores fagocitarios (Brunty and Santanam, 2019). Además, se ha sugerido que estos macrófagos podrían ser los responsables de la mayor expresión en el líquido peritoneal de Fas ligando (responsable de la activación de la vía extrínseca de la apoptosis), que podría implicar la inducción apoptótica de linfocitos T, favoreciendo la supervivencia de las células endometriales que viajan a la cavidad peritoneal, su implante posterior y el desarrollo de la enfermedad (Garcia-Velasco et al., 2002).

➤ *Citocinas y factores de crecimiento*

Al igual que ocurre con el estado inmunológico, actualmente se discute si el incremento de factores proinflamatorios encontrados en el microambiente peritoneal y en el endometrio de pacientes con

endometriosis es anterior o posterior a la aparición de las lesiones. De cualquier modo, la inflamación es una característica necesaria para el desarrollo de la enfermedad, a la vez que justifica gran parte de su sintomatología (Patel et al., 2018). La inflamación pélvica que acompaña a la endometriosis también parece contribuir al desarrollo de sus características más comunes: dolor e infertilidad. Las citoquinas y prostaglandinas que secretan las células inmunes en el líquido peritoneal contribuyen a la experiencia dolorosa de la paciente, a través de un mecanismo de sensibilización directa de las terminaciones nerviosas presentes en las lesiones endometriósicas (McKinnon et al., 2015). La inflamación pélvica podría también conducir a la formación de adherencias y cicatrices, y alterar la permeabilidad de las trompas de Falopio. Incluso, se ha sugerido que un ambiente inflamatorio crónico podría alterar la foliculogénesis, fecundación e implantación embrionaria, y conllevar infertilidad (Lousse, 2012). En este sentido, se ha observado que mujeres con endometriosis presentan mayor concentración de citocinas y factores de crecimiento en líquido peritoneal en relación con mujeres sanas. Su acción está mediada por receptores específicos de citocinas.

Las citocinas y los factores de crecimiento juegan un papel importante en la regulación de la quimiotaxis, mitosis, angiogénesis y diferenciación celular (Figura 12). Mientras que la alteración de la respuesta inmune se considera que puede ser un factor permisivo para la supervivencia de las células endometriales en la cavidad

peritoneal, las citocinas y factores de crecimiento parecen promover su implantación y crecimiento mediante la inducción de proliferación y angiogénesis (Augoulea et al., 2012). Con respecto a ello, se ha demostrado que existe correlación entre la elevación de citocinas y factores de crecimiento en líquido peritoneal y la gravedad de la enfermedad, incluyendo IL-1 (Kyama et al., 2008), IL-6 (Martínez et al., 2007), IL-8 (Ulukus et al., 2009), RANTES (González-Ramos et al., 2007), TNF- α , TNF- β (S.H. Cho et al., 2007), y VEGF (Di Carlo et al., 2009). Estas sustancias inducen la quimiotaxis de células mononucleares dentro de la cavidad peritoneal, lo que además causa un aumento en la secreción de factores de crecimiento y citocinas. Algunas de estas citocinas y factores de crecimiento estimulan la adhesión de las células del estroma endometrial a la fibronectina, facilitando el contacto inicial de las células endometriales a la superficie peritoneal. A su vez, también pueden aumentar la actividad de las metaloproteasas (MMP) que degradan la MEC y facilitan la invasión, así como inducir la proliferación de las células del estroma endometrial (Augoulea et al., 2009).

➤ *Factores hormonales*

Es bien conocido que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente. De hecho, se han observado diferencias significativas en los niveles de expresión de receptores hormonales y enzimas que intervienen en el metabolismo estrogénico entre el

endometrio de mujeres sin endometriosis, el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis y el endometrio ectópico (Kitawaki et al., 2002).

Además, en la sangre menstrual de pacientes con endometriosis se han hallado niveles altos de estradiol en comparación con los hallados en sangre menstrual de mujeres sanas, lo que sugiere que en estas pacientes exista una mayor producción local de estradiol a diferencia de lo que ocurre en el endometrio normal (Takahashi, Nagata and Kitao, 1989). Por otro lado, se ha demostrado una sobreexpresión de la enzima aromatasa (responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos) en el endometrio de mujeres con endometriosis. También en el endometrio sano, la progesterona 4 (P4) ejerce un efecto antiestrogénico (Goldman y cols., 1990) mediante la inducción de la enzima 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 2 (HSD17 β 2), responsable de la conversión del potente estrógeno E2 a E1 (un compuesto con mucho menos poder estrogénico). Para ello, P4 actúa a través del receptor de la progesterona (PR), que se encuentra en las células estromales, para aumentar la formación de ácido retinoico que es el responsable de inducir la expresión de HSD17 β 2 en células epiteliales (Bulun et al., 2010). En el tejido endometriósico, las células estromales, sin embargo, fallan en respuesta a la P4 y, por lo tanto, el déficit de ácido retinoico conlleva la falta de HSD17 β 2 epitelial, y la incapacidad de inactivar el E2. La combinación de este defecto, con una alta producción de E2 debido a una actividad

aberrante de la aromatasa, da lugar a un incremento marcado de la concentración local biodisponible de estradiol que podría favorecer el desarrollo de los implantes (Bulun et al., 2015).

En relación a la sobreexpresión de la aromatasa, también se ha observado que el estradiol estimula a la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la cual aumenta a su vez la producción de la prostaglandina E2 (PGE2), y ésta la expresión del gen de la aromatasa en el tejido endometriósico, estableciéndose así una retroalimentación positiva que aumenta los niveles de estradiol permitiendo el crecimiento del implante (Burney & Giudice, 2012).

Por otra parte, se ha descubierto una resistencia a la progesterona en el endometrio de mujeres con endometriosis que también jugaría un papel en su fisiopatología (Burney & Giudice, 2012). Las lesiones endometriósicas presentarían una disminución en la expresión de receptores de progesterona respecto al endometrio eutópico, así como ausencia del receptor B de progesterona (Attia et al., 2000). Además, se ha observado una alteración en la expresión de los genes de respuesta a la progesterona en fase lútea, que podría relacionarse con una transición incompleta del endometrio desde la fase proliferativa a la secretora, favoreciendo la supervivencia del endometrio y su implantación de forma retrógrada (Burney et al., 2007).

➤ *Factores ambientales.*

En la última década, se ha analizado el papel que juega el estilo de vida en el riesgo de endometriosis. En este sentido, se ha observado que ciertos hábitos dietéticos podrían estar implicados en la incidencia de endometriosis, tras observar que el riesgo de padecer endometriosis disminuía con ingesta alta de verduras y frutas frescas mientras que, por el contrario, aumentaba con un consumo alto de carne roja (Parazzini et al., 2013). En relación a la práctica regular de actividad física, algunos autores han observado ser un factor protector para la endometriosis (Garavaglia et al., 2014), aunque un metaanálisis concluyó que no existe suficiente evidencia para confirmar dicho efecto protector de la actividad física (Garavaglia et al., 2014).

Por otro lado, la exposición a toxinas ambientales ha sido añadida a la lista de factores que contribuyen a la patogénesis de la endometriosis. Entre las toxinas ambientales más estudiada encontramos la toxina 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno- ρ -dioxina (TCDD) (Sirohi et al., 2020). En conjunto, se ha hipotetizado que aquellas sustancias químicas ambientales con actividad hormonal, los conocidos como disruptores endocrinos (DEs), podrían jugar un papel clave en el desarrollo de esta enfermedad (Smarr et al., 2016).

2.8 LA HIPÓTESIS DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

La exposición humana a sustancias químicas de origen sintético es generalizada y en continuo aumento, cuyos posibles efectos sobre la salud humana a medio-largo plazo han situado a muchos de ellos en el foco de atención de muchos investigadores de todo el mundo. En la actualidad se estiman en más de 100.000 las sustancias químicas diferentes registradas en Europa para su uso comercial, y se registran cientos de sustancias nuevas cada año. Además, se ha demostrado que toda la población europea presenta concentraciones detectables de algún compuesto contaminante ambiental (Porta et al., 2008). Sin embargo, la información disponible sobre esta exposición es muy variable, con implicaciones clínicas, sanitarias, ambientales y sociales conocidas sólo parcialmente. En este sentido, el elevado número de compuestos químicos, la variedad de posibles efectos adversos y la incertidumbre sobre sus consecuencias clínicas, han generado una preocupación razonable en científicos, médicos, ambientalistas, así como sobre una proporción no desdeñable de la sociedad (Porta et al., 2008). Entre ellos, un grupo de sustancias de origen heterogéneo están siendo especialmente estudiadas debido a su demostrado efecto (anti-)estrogénico, (anti-)androgénico y/o (anti-)tiroideo. Este grupo de sustancias se han denominado DEs. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (WHO) los DEs son

sustancias químicas exógenas al organismo (o mezcla de ellas) que alteran la función o funciones del sistema endocrino y consecuentemente causa efectos adversos en los organismos intactos, en su progenie o subpoblaciones (Damstra et al., 2002). Pueden interferir en la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo (Kabir et al. 2015).

Se ha sugerido que los DEs presentan características particulares que los distingue de otros tóxicos medioambientales, y que condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad (Smarr et al. 2016). Esta forma especial de toxicidad podría deberse a que no existe un umbral toxicológico preciso para el desarrollo del efecto tóxico, la relación dosis-respuesta no es muy conocida, ya que los DEs, al igual que las hormonas endógenas, no presentan una relación lineal dosis-respuesta, sino que dosis intermedias pueden producir un mayor efecto que dosis altas (en forma de U-invertida). Además, las consecuencias para la salud de la exposición a estos DEs pueden aparecer tras periodos de latencia de varios años (Vandenberg et al., 2007).

2.8.1 CLASIFICACIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

En la actualidad, el grupo de sustancias identificadas como DEs es muy heterogéneo y parece no guardar similitud entre sí en cuanto a

su estructura química se refiere. Aun así, se ha observado que los DEs presentan una masa atómica baja (<1000 Daltons) y por lo general contienen grupos halogenados de cloro o bromo y un anillo fenólico (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Por su parte, la resistencia que muestran estos DEs a la degradación física, química y biológica, así como su grado de liposolubilidad han servido para clasificar a estos compuestos en “DEs persistentes” y “DEs no persistentes”:

El primer grupo está compuesto por una amplia variedad de pesticidas organoclorados tales como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el hexaclorobenceno o el γ -hexaclorociclohexano, bifenilos policlorados, dioxinas, furanos o éteres de difenilo polibromados. Estos compuestos, que se engloban dentro de un grupo más amplio denominado “sustancias tóxicas persistentes” (Porta et al., 2008), fueron diseñados para tener grandes vidas medias para persistir en el suelo y, por tanto, son lentamente metabolizados por los organismos vivos. Debido a su persistencia y lipofilicidad, estos compuestos tienden a bioacumularse y biomagnificarse a través de la cadena alimentaria, resultando en una considerable exposición de los organismos vivos incluso décadas después de que estos compuestos hayan sido prohibidos. De hecho, la gran mayoría de la población humana continúa teniendo concentraciones detectables de estos compuestos, a pesar de que desde comienzos de los años 70 la mayoría de los países han prohibido o restringido severamente su

producción, manejo y uso debido a la fuerte evidencia de los efectos adversos para la salud que originan a dosis tradicionalmente consideradas seguras, tales como efectos teratogénicos, cáncer o alteraciones reproductivas. En este sentido, algunos estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos han abordado cómo contribuye la exposición crónica a estos compuestos en el desarrollo de la endometriosis. Así, un reciente metaanálisis ha observado un mayor riesgo de desarrollar endometriosis asociado a la exposición a bifenilos policlorados (OR = 1.58; 95% IC: 1.18-2.12) y a pesticidas organoclorados (OR = 1.40; 95% IC: 1.02-1.92) (Wen et al., 2019).

Por otro lado, el grupo de los DEs no persistentes incluye a la familia de los bisfenoles [incluyendo el 2,2-bis (4-hidroxifenil) propano o Bisfenol-A (BPA) y otros congéneres como el bisfenol F (BPF) y S (BPS)], parabenos [incluyendo el metil-, etil-, propil- y butilparaben), los ftalatos o los filtros UV. Estos DEs, en comparación a los anteriores, son menos liposolubles y, por tanto, son rápidamente metabolizados y excretados a través de la orina (Frederiksen et al., 2007; Søbørg et al., 2014) en lugar de acumularse en los tejidos grasos del organismo. El hecho de que los efectos adversos para la salud hayan sido menos estudiados, hace que aún exista escasa legislación internacional en relación a su producción o uso (The European Commission, 2011). Esta tesis doctoral está centrada en este grupo de DEs no persistentes, y en concreto, en la familia de los bisfenoles.

2.8.2 BISFENOL A

El BPA, representante mayoritario de la familia de bisfenoles, es un compuesto orgánico constituido por dos grupos funcionales fenoles (**Figura 13A**), que le dan unas características físicas propias: sustancia sólida, incolora e inodora a temperatura ambiente. Fue sintetizado por primera vez por el químico ruso Aleksandr Dianin en 1891, pero no fue hasta 1936 cuando Dodds y Lawson describieron su actividad útero-trófica en la rata, lo que permitió su inclusión en el censo de estrógenos de síntesis (Dodds & Lawson, 1936). Sin embargo, el hecho de conseguir fabricar otro estrógeno sintético con mayor potencia (el dietilestilbestrol), hizo que su uso como fármaco no se extendiera (Vogel, 2009). En la actualidad se le ha encontrado otro uso, fundamentalmente como monómero en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi (Almeida et al., 2018).

Su síntesis se realiza mediante la condensación de la acetona con dos equivalentes de fenol. La reacción es catalizada por un ácido, como el ácido clorhídrico (HCl), o una resina de poliestireno sulfonado. Un gran número de cetonas sufren reacciones análogas de condensación. Este método es eficiente y el único producto derivado es el agua (**Figura 13B**) (Geens et al., 2012).

Se trata de uno de los compuestos químicos de mayor producción mundial con un incremento de la demanda anual del 6-10%. Durante los últimos cinco años, el consumo total de BPA creció a una tasa promedio anual de 2.5%, aunque las estimaciones sugieren que el

consumo global aumente un 3.6% por año hasta 2023 (IHS, 2018). Así el volumen global de consumo de BPA se estimó en 7,7 millones de toneladas métricas en 2015 y se espera que alcance los 10,6 millones de toneladas métricas en 2022 (Almeida et al., 2018).

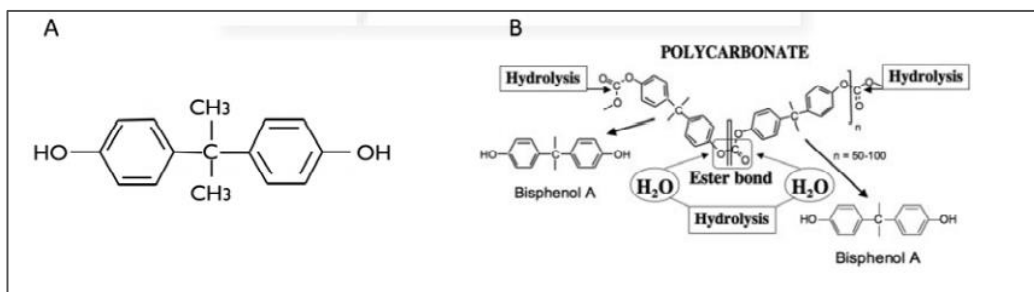


Figura 13. Bisfenol-A (BPA). A) Estructura química del BPA. B) Modo de liberación del monómero de BPA a partir del policarbonato (Welshons et al., 2006).

Tal como se presenta en la **Gráfica 3**, durante el año 2018, el noreste de Asia fue el principal consumidor global de BPA (consumiendo la mitad del BPA generado a nivel mundial). Europa Occidental y Estados Unidos son los otros consumidores importantes en el mercado de BPA; sin embargo, se espera que la demanda de BPA sufra una disminución de en los próximos años, debido a la alarma social que han generado sus posibles efectos para la salud (IHS, 2018).

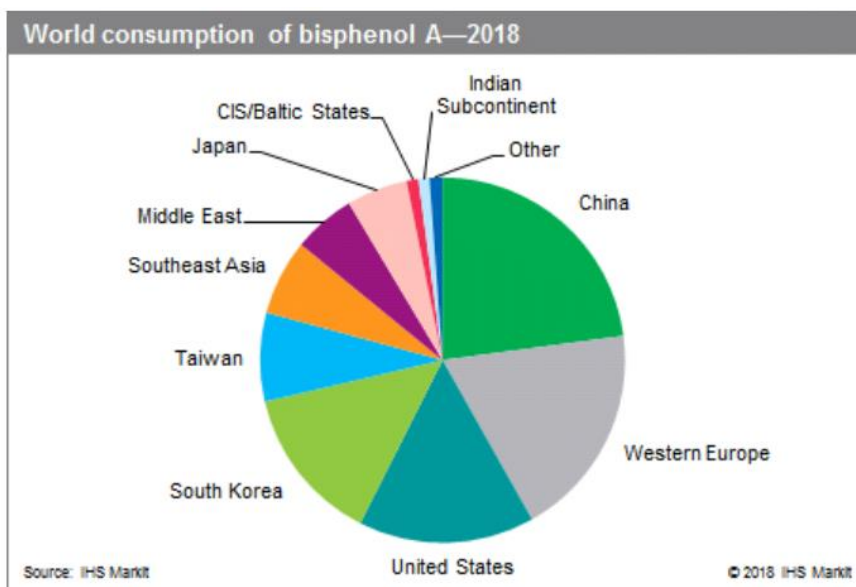
En Europa, cuatro compañías producen un total de 1.400.000 Tm/año en 6 factorías, una de ellas en el sur de España, (“Sabic” en

La Aljorra, Cartagena (Murcia)), que produce casi 300.000 Tm/ en 2017 (NC Lexan, 2005).

Como se ha mencionado, entre los usos de este producto destaca la fabricación de policarbonatos y resinas epoxi. Cerca del 70% del BPA producido en la industria se utiliza para fabricar policarbonatos y aproximadamente un 25% se utiliza en la producción de resinas epoxi (Kamrin, 2004). La importancia del BPA deriva de su ubicuidad, pues se trata de un compuesto que está presente en la mayoría de los envases usados comúnmente (Almeida et al., 2018). De hecho, los productos de plástico de policarbonato incluyen una gran variedad de bienes de consumo común, como envases, vajillas de plástico reutilizables y botellas para alimentos y bebidas, aunque también se usa en la fabricación de lentillas, equipos deportivos, CD y DVD. Las resinas epoxi que contiene el BPA se utilizan para revestir el interior de las latas para alimentos y bebidas, tapones de recipientes lo que aumenta su vida útil y evita que la comida o la bebida tengan un sabor metálico, además del interior de las tuberías de agua ("Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs," 2015). También tiene un amplio uso en los selladores dentales (Olea et al., 1996).

Además, el BPA se utiliza para fijar la tinta en el papel térmico que se utiliza para los tickets de compra, en libros, faxes y etiquetas, así como tras su reciclado, en folletos, sobres de correo, periódicos, rollos de cocina, papel higiénico y cajas de comida (Liao et al. 2012a).

De hecho, son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto la presencia de este compuesto en utensilios usados para la manipulación de alimentos y su transferencia a los alimentos (Geens et al., 2012; Wen et al., 2019; Witz et al., 2002; M. H. Wu et al., 2004; Y. Wu et al., 2005). Los principales factores que amplifican esta transferencia son el calentamiento, el tiempo de almacenamiento, el contacto con sustancias alcalinas o ácidas y el uso repetido de los envases. Todos estos procesos pueden acelerar la hidrólisis del enlace éster que une las moléculas de BPA en los plásticos de policarbonato, y el lavado continuado de los productos de policarbonato provoca la fácil separación del BPA (Bertoli et al. 2015). También puede ocurrir por la lixiviación de productos de obturaciones dentales a base de resina.



Gráfica 3. Distribución del consumo mundial de BPA en 2018 (IHS, 2018).

2.8.3 OTROS TIPOS DE BISFENOL

Los científicos, las agencias reguladoras y el público en general han expresado su preocupación sobre el uso de BPA, especialmente debido a su naturaleza ubicua y su potencial de exposición continua (Vandenberg et al., 2010). En 2017, el BPA fue reconocido como una sustancia química disruptora endocrina y una sustancia de muy alta preocupación en la Unión Europea tanto para la salud humana como para el medio ambiente, lo que limita su importación y uso en el mercado europeo (ECHA, 2017). Para cumplir con las restricciones de las agencias reguladoras sobre el uso de BPA, la industria del plástico está reemplazando gradualmente esta sustancia con algunos análogos estructurales, aunque se ha cuestionado si estos sustitutos son realmente más seguros que el BPA (Eladak et al., 2015). Es importante comprender si estos sustitutos poseen propiedades activas/disruptoras endocrinas similares a las del BPA (Rochester et al. 2015).

-Bisfenol S (BPS): su uso más extendido es como revelador en papel térmico tras la restricción por la Unión Europea del uso de BPA en el papel térmico, que entró en vigor en 2020 (Liao et al. 2012). Pero además está presente en muchos productos cotidianos, como productos de cuidado personal (p. Ej., gel de baño, productos para el cuidado del cabello, maquillaje, lociones, pasta de dientes) y alimentos (por ejemplo, productos lácteos, carne y productos cárnicos, verduras, alimentos enlatados, cereales). Aunque los

estudios son muy escasos y se encuentra actualmente en proceso de evaluación por la Agencia Europea de sustancias y mezclas químicas (ECHA), parece que es tan activo hormonalmente como el BPA y tienen efectos de alteración endocrina (Rochester et al. 2015).

-Bisfenol F (BPF): de forma similar al BPS, es un sustituto del BPA en numerosos productos de la vida diaria, e igualmente, tiene efectos estrogénicos similares a BPA (Rochester & Bolden, 2015).

-Bisfenol AF (BPAF): Aunque menos estudiado que los anteriores, se ha detectado su presencia en alimentos, polvo, sedimentos y lodos de aguas residuales municipales. Al igual que con BPA, los estudios demuestran que BPAF tiene efecto estrogénico (Pelch et al., 2017).

El desafío que plantean los análogos del BPA radica en evaluar su potencial de alteración endocrina en función de los datos toxicológicos disponibles. Esto es de particular importancia para evitar la inversión industrial en sustitutos inseguros y para prevenir las consecuencias para la salud humana y ambiental. Sin embargo, los resultados que evalúen específicamente estos sustitutos son aún muy limitados y, en ocasiones, poco concluyentes (probablemente al uso combinado de varios análogos simultáneamente, lo que dificulta la medida de su efecto conjunto).

2.8.4 FUENTES DE EXPOSICIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS BISFENOLES

Existen múltiples vías de exposición a los DEs, incluyendo tanto la vía dérmica, la vía inhalatoria y la vía digestiva. En el caso concreto del BPA, se ha sugerido que la comida y más en concreto la comida en conserva o enlatada podría ser una fuente importante de exposición a BPA (García et al. 2015). Además, existe una exposición no oral a través de la inhalación de gases y partículas de aire y por absorción dérmica de cosméticos y sustancias derivadas del papel térmico (Geens et al., 2012). De hecho, está reconocido la exposición ocupacional a BPA, principalmente en trabajadores de fábricas de producción de plásticos de policarbonato durante su fabricación, por el uso de resinas epoxi, pinturas o lacas (ECHA, 2008) o por el simple contacto continuado con productos que contienen BPA como el papel térmico (Ndaw et al., 2016). Sin embargo, la Unión Europea resumió los datos de la exposición ocupacional a BPA en Europa y en EE.UU indicando que las exposiciones a BPA estaban por debajo de 5 mg/m³. No obstante, la exposición a bajas dosis pero de forma prolongada en el tiempo se ha demostrado que podría provocar efectos deletéreos en el organismo, aunque no existen estudios suficientes para su confirmación (Liao et al. 2012). Además, también se demostró una transmisión fetal o al niño lactante a través de la placenta y la leche materna (J. Lee et al., 2018).

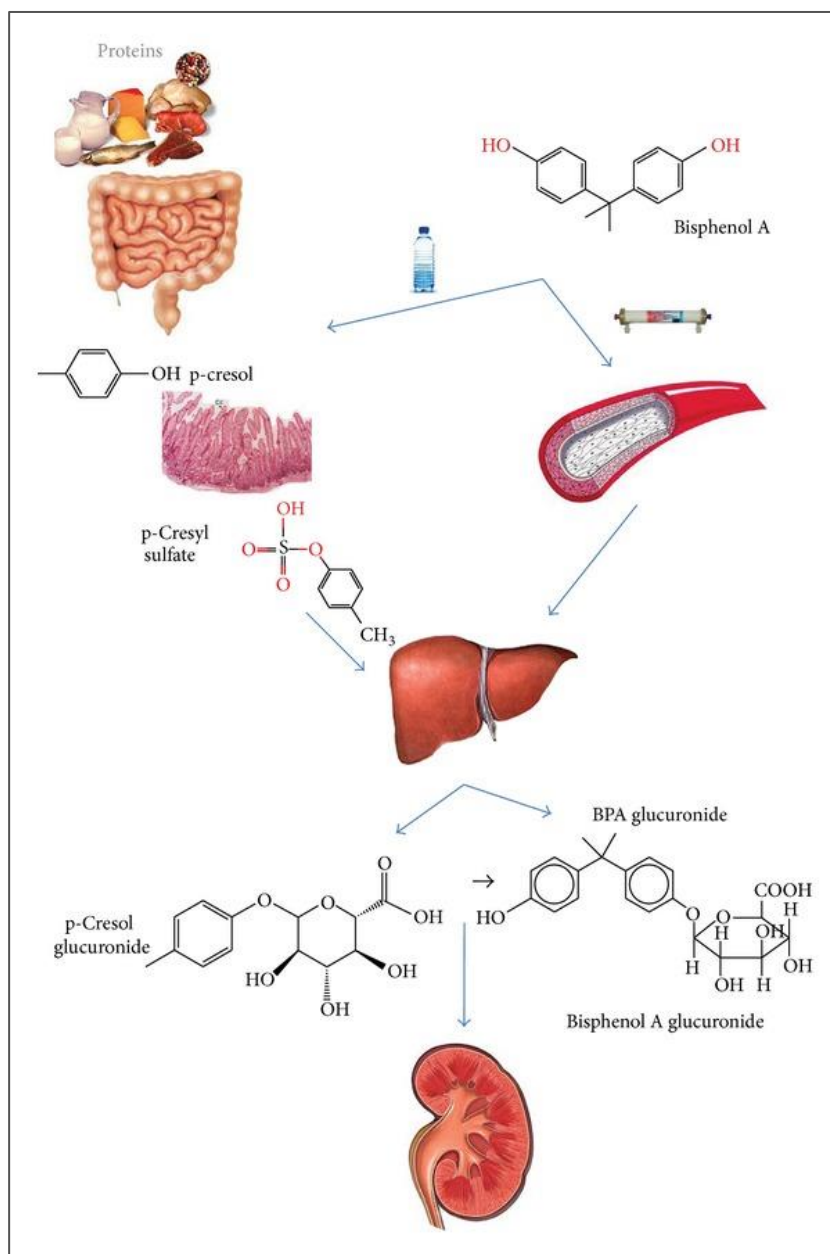


Figura 14. Metabolismo del Bisfenol-A. Se absorbe en el tracto digestivo, conjugado en el hígado y eliminado por los riñones (González-Parra et al., 2013).

En humanos, el BPA es un compuesto orgánico sintético con cierta lipofilidad que, tras la administración oral, se absorbe a través del tracto gastrointestinal y se transporta al hígado donde se metaboliza adquiriendo características hidrófilas (Pivonello et al., 2020). El BPA se metaboliza e inactiva mediante glucuronidación por uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas y sulfatación, por fenol-sulfotransferasas en microsomas. Las formas inactivas conjugadas del BPA (glucuronizadas y sulfatadas) se excretan en la bilis y la orina, estimándose una vida media <24 horas (Provisiero et al., 2016). Sin embargo, la enzima β -glucuronidasa presente en diversos órganos como pulmón, hígado, riñón y placenta, puede desconjugar el BPA y por tanto, liberar su forma activa a la sangre (**Figura 14**), permitiendo nuevamente su distribución en el organismo (Ginsberg et al. 2009). Además, al ser una sustancia parcialmente lipofílica, puede distribuirse en el tejido graso, alterando la homeostasis de este tejido endocrino (Artacho-Cordón et al., 2018).

2.8.5 EFECTO BIOLÓGICO

En la actualidad, muchas evidencias confirman que el BPA (y sus análogos BPF y BPS) podrían interaccionar con diversos tipos de receptores hormonales nucleares como los receptores de estrógenos, receptor de andrógenos y receptores de hormonas tiroideas. Respecto a los receptores de estrógenos (ER), el BPA tiene una estructura conformacional que le confiere la capacidad de unirse tanto a ER alfa ($ER\alpha$) como beta ($ER\beta$), aunque la afinidad del

BPA por ER es de 1000 a 10000 veces menor que la afinidad del 17β -estradiol (Pivonello et al., 2020; Rochester & Bolden, 2015).

El BPA generalmente induce acciones lentas a través de vías genómicas, interactuando directamente con el ER nuclear e induciendo la regulación de varios genes, desencadenada por interacciones directas ER-ADN o, alternativamente, interactuando con co-reguladores de expresión génica. Sin embargo, el BPA también puede inducir acciones rápidas a través de vías no genómicas alternativas con dosis bajas, mediante la activación de cascadas de señalización de quinasas a través de receptores de membrana o mediante la modulación de la variación de la entrada de calcio celular (Shanle, et al. 2011). Es el caso de la unión de BPA a receptores de membrana acoplados a proteína G, los cuales producen respuestas celulares a concentraciones picomolar o nanomolar, o por unión a receptores de estrógenos, y que son 80 veces más potentes que los ER α . En este sentido, se ha observado que tanto los mecanismos genómicos como los no genómicos pueden desencadenarse por la exposición tanto a dosis bajas y altas de BPA (Pivonello et al., 2020). De esta forma, los bisfenoles pueden estar involucrados en la activación de procesos inflamatorios, en la transición epitelio-mesenquimal y/o en la producción de estrés oxidativo (J. Y. Kim et al., 2017; Liang et al., 2020; Y. J. Yang et al., 2009). Así, se ha observado que el BPA desencadena un aumento significativo de la peroxidación lipídica, oxidación proteica, daño de nucleótidos y generación de radicales libres de origen mitocondrial

(Acconcia et al. 2015), así como un incremento en los niveles circulantes de interleucinas o interferón- γ (Liang et al., 2020; Y. J. Yang et al., 2009).

2.8.6 CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A BISFENOLES EN LA SALUD HUMANA

Como consecuencia de la exposición diaria a estas sustancias, en las últimas décadas se está acumulando una amplia evidencia sobre los efectos nocivos que presenta el BPA para la salud humana. Así, se ha relacionado la exposición a BPA en humanos con determinadas alteraciones/enfermedades que pueden ser consecuencia de su actividad disruptora endocrina:

a) *Diabetes*: los estudios clínicos en seres humanos y los estudios preclínicos en modelos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* indican que el BPA, mediante un estímulo estrogénico a nivel pancreático (en su mayor parte en dosis bajas), puede desempeñar un papel importante en el aumento del riesgo de desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, actuando directamente sobre las células pancreáticas, en las que el BPA induce la alteración de la secreción de insulina y glucagón, e induciendo la apoptosis de las células β . Además, también se ha observado que actúa a nivel de los tejidos periféricos, donde desencadena un estado de resistencia a la insulina de las células musculares, hepáticas y adiposas, entre otras (Provvvisiero et al., 2016).

b) Obesidad: la exposición a BPA se ha relacionado con el desarrollo de obesidad y la resistencia a la insulina, describiéndose que es capaz de inhibir la liberación de adiponectina (Hugo et al., 2008). Numerosos estudios han observado la capacidad de BPA de interaccionar con el factor de transcripción dependiente de ligando PPAR γ (del inglés *peroxisome proliferator activated receptor gamma*) (Hoepner, 2019), íntimamente ligado al desarrollo de este problema de salud.

c) Enfermedad cardiovascular: en los últimos años se han publicado numerosos estudios que relacionan esta molécula con diferentes alteraciones en el aparato cardiovascular (Moon et al., 2021; Yan et al., 2011). Así por cada aumento de 4,5 $\mu\text{g/l}$ de BPA en orina se ha estimado que aumentaría la incidencia de enfermedad coronaria en un 13% a 10 años (Melzer et al., 2012).

d) Carcinogénesis: la exposición a BPA se ha asociado a la aparición de neuroblastomas y determinados tumores hormono-dependientes como el cáncer de mama (H. Song et al., 2015), útero (Bromer et al., 2010), ovario, próstata o el testicular (Fenichel et al. 2013). El principal mecanismo es la actividad estrogénica del BPA (Almeida et al., 2018)

e) Efectos neurológicos: la exposición a BPA puede inducir ansiedad, un mayor riesgo de comportamientos autistas, deterioro de la memoria y el aprendizaje, así como cambios en los comportamientos sociales (EFSA, 2015). El BPA podría tener efectos

sobre el cerebro humano en desarrollo que resultan de la interacción con el receptor de andrógenos, o la interferencia con los efectos de los estrógenos sobre el circuito neural, alteraciones en la expresión del receptor tiroideo en la neocórtex fetal o disminución de neuronas dopaminérgicas (Almeida et al., 2018). Existen algunas evidencias sobre la influencia de la exposición a BPA en el neurodesarrollo de los niños (Rodríguez-Carrillo et al., 2019).

f) *Insuficiencia renal*: se han identificado posibles mecanismos de nefrotoxicidad mediada por BPA implicando un aumento del estrés oxidativo, la inflamación y la inducción de la hipertensión arterial (Saura et al., 2014).

g) *Reproducción y desarrollo*: se ha visto que concentraciones muy bajas de BPA puede producir alteraciones sobre el eje hipotalámico-pituitario-ovario, alterando la diferenciación sexual cerebral, aumentando la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas y pubertad precoz. En ovarios y testículos, el BPA altera la biosíntesis de esteroides y parece reducir la calidad de los ovocitos y de la espermatogénesis, lo cual podría influir en la fertilidad masculina y femenina. En el útero, el BPA puede alterar la función uterina debido a la proliferación de las células endometriales, la disminución de la receptividad uterina o interferir en la implantación del embrión (Almeida et al., 2018). La exposición a bisfenoles puede estar también relacionada con una amplia variedad de patologías ginecológicas, tales como el síndrome de

ovario poliquístico o la hiperplasia uterina, entre otras (Ziv-Gal & Flaws, 2016). Sin embargo, poco se sabe del papel que juega el BPA (y sus análogos) en el desarrollo de la endometriosis, con algunos estudios *in vivo* sugerentes de un claro efecto adverso (K.L. Jones et al., 2018), pero con una evidencia epidemiológica muy limitada y con resultados contradictorios (Buck Louis et al., 2013; Cobellis et al., 2009; Itoh et al., 2007; Moreira Fernandez et al., 2019; B. H. Rashidi et al., 2017; Simonelli et al., 2017; Upson et al., 2014).

2.9 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS

A pesar de que la teoría de la menstruación retrógrada consigue explicar el desplazamiento físico de las células viables desde la cavidad uterina hacia la cavidad peritoneal, se requiere un microambiente 'permissivo' para el posterior desarrollo de los implantes endometriósicos (**Figura 15**). En este sentido, la capacidad de evadir al sistema inmune, la adhesión al epitelio peritoneal, la invasión del epitelio, el establecimiento de un crecimiento local continuado de tejido neurovascular y una mayor tasa de supervivencia se han postulado como mecanismos necesarios que deben estar presentes para que esas células viables puedan desencadenar la endometriosis. Para ello, cierta predisposición genética, alteraciones hormonales y altos niveles oxidativos e inflamatorios parecen ser características claves que favorecen dicho microambiente 'permissivo' (Burney & Giudice,

2012). Parece ser, por tanto, que es la propensión a que puedan implantarse dichas células que alcanzan la cavidad peritoneal lo que justificaría la discrepancia entre el 90% de prevalencia de menstruación retrógrada y el $\approx 10\%$ de prevalencia de la enfermedad.

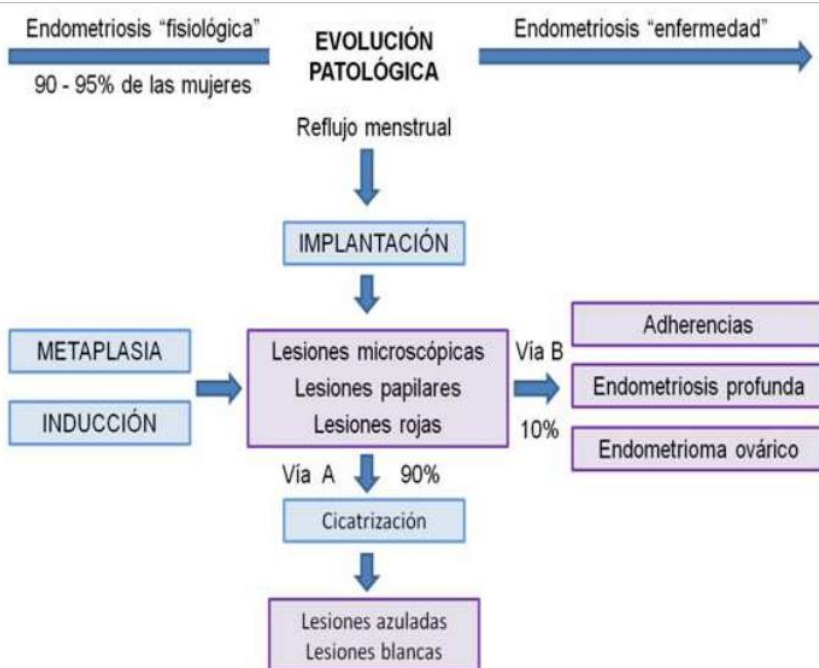


Figura 15. Teoría fisiopatológica de la endometriosis. La menstruación retrógrada es un proceso fisiológico que ocurre en el 90-95% de las mujeres. La mayoría de las lesiones iniciales cicatrizan y pierden su actividad. Sólo en algunas mujeres el proceso continúa y las lesiones dan lugar a las distintas formas clínicas de la enfermedad (Belaisch et al., 1999).

2.9.1 CREACIÓN DE UN MICROAMBIENTE INFLAMATORIO Y OXIDATIVO CRÓNICO

Cada día hay más evidencia sugiriendo que la endometriosis es una condición inflamatoria en la pelvis, ya que el líquido peritoneal de

mujeres con endometriosis presenta un mayor número de macrófagos activados e importantes diferencias en el perfil de citocinas (Jaiswal et al., 2020; Kalu et al., 2007). Hasta la fecha, una larga lista de factores proinflamatorios se han observado en altos niveles tanto en el líquido peritoneal como en el suero de pacientes con endometriosis en relación a mujeres sin la enfermedad, tales como la IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1R o TGF β 1 (Jaiswal et al., 2020; Kalu et al., 2007; Tarokh et al., 2019). Este microambiente inflamatorio podría, además de favorecer la progresión de la enfermedad al estimular el crecimiento de las lesiones mediante la sobreexpresión de factores de crecimiento y hormonas esteroideas, contribuir a la carga sintomática de la enfermedad al aumentar la percepción dolorosa por parte de la mujer (Burney & Giudice, 2012), ya que se ha visto que pueden directamente sensibilizar nervios periféricos a través de receptores de membrana específicos (B. D. McKinnon et al., 2015; Morotti et al., 2017).

En cuanto al origen de este microambiente inflamatorio, múltiples factores pueden contribuir a su aparición. Por ejemplo, factor nuclear Kappa B (NF- κ B) se ha observado sobreexpresado en células endometriales expuestas a BPA (Y.J. Cho et al., 2018). Se trata de un regulador clave de la expresión genética de las citoquinas proinflamatorias, entre otros genes, cuya expresión está mediada por el ER- β (Gou et al., 2019). Además, se ha observado que la activación de esta vía guarda relación con una progresión de la endometriosis (Gou et al., 2019).

Sin embargo, parece claro que el estrés oxidativo juega un papel principal en el origen de este microambiente inflamatorio (Donnez, Binda, et al., 2016; Samimi et al., 2019; Vitale et al., 2018). El estrés oxidativo surge de la alteración en el equilibrio entre los sistemas antioxidantes y las especies reactivas del oxígeno (ROS) (Donnez et al., 2016). Estas últimas son productos intermedios del metabolismo normal del oxígeno en la mitocondria, que se origina de forma fisiológica en la reducción del oxígeno molecular a agua durante la producción de energía aerobia en las células (Valko et al., 2007). Las ROS participan en procesos fisiológicos como reguladores de vías de señalización intracelular o como agentes antiinfecciosos. Pero en altas concentraciones y sobrepasando el efecto de los sistemas antioxidantes, interactúan con las principales biomoléculas celulares mediante proceso de peroxidación (aminoácidos, lípidos y bases púricas y pirimidínicas del ADN) alterando la estructura de membranas celulares, actividad de proteínas y expresión génica (Donnez et al., 2016).

Los procesos inflamatorios son una de las principales fuentes de producción de radicales libres (Inoue et al., 2005). En el caso particular de la endometriosis, su piedra angular es un proceso inflamatorio persistente desencadenado y perpetuado por una sobreproducción de ROS que conduce a la activación y quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos al líquido peritoneal (Vetvicka et al., 2016). En este sentido, una revisión sistemática realizada por Carvalho et al. (2012) que incluyó un total de 19 artículos que

evaluaban distintos biomarcadores de estrés oxidativos en mujeres con endometriosis, identificó hasta 23 biomarcadores (clasificados en cinco categorías: actividad enzimática, aniones / radicales libres, marcadores de lipoperoxidación, marcadores de daño del ADN y oxidación de proteínas) con una expresión significativamente mayor en pacientes con endometriosis que en pacientes controles, lo que demuestra que la endometriosis se asocia a niveles elevados de estrés oxidativo sistémico (**Figura 16**).

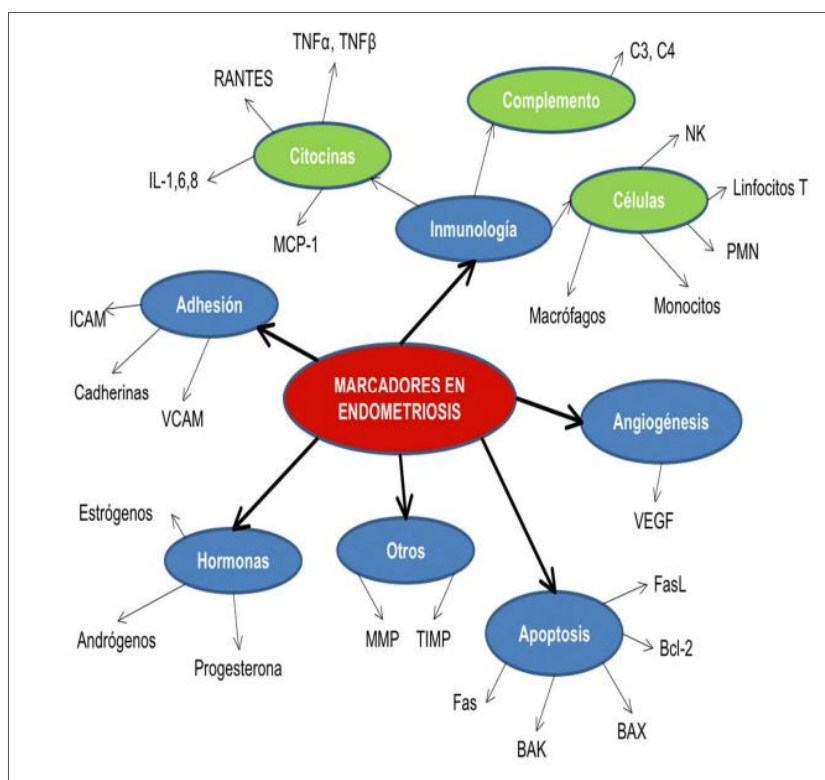


Figura 16. Diagrama de biomarcadores relacionados con endometriosis (May et al., 2010)

Por ejemplo, se han identificado en estas mujeres niveles más elevados en líquido peritoneal y en sangre periférica de productos proteicos de oxidación avanzada, nitratos y nitritos, malondialdehído (MDA), hidroperóxidos de lípidos (LOOH), 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, 8-isoprostano, 8-iso prostaglandina F₂ α y 25-hidroxicolesterol (Donnez et al., 2016; Polak et al., 2013). Incluso, algunos estudios han correlacionado mayores niveles de peroxidación lipídica tanto en sangre como en líquido peritoneal con el estadio de la enfermedad (Amreen et al., 2019).

No obstante, se piensa que los niveles en líquido peritoneal son más representativos, puesto que la producción de ROS se origina en las células inflamatorias peritoneales. Además, aunque los productos derivados de este proceso pasan a suero/plasma, sin embargo, en suero es posible reflejar el estado oxidativo debido a otras causas, mientras que en el líquido peritoneal, al estar más localizado, da un resultado más preciso de la endometriosis (Amreen et al., 2019).

De forma similar, en el tejido endometrial ectópico también se han encontrado concentraciones más elevadas de daño oxidativo en lípidos y ADN respecto a los controles sanos, siendo responsables de inducir la proliferación celular de los endometriomas (Kao et al., 2005; Öner-Iyidoğan et al., 2004). Además, un estado de estrés oxidativo en el entorno peritoneal, en el líquido folicular y en ovario podrían explicar en parte el estado de infertilidad asociado a la endometriosis (Prieto et al., 2012; Singh et al., 2013). En este

sentido, se ha observado la existencia de un desequilibrio entre la producción de ROS y los sistemas antioxidantes en el líquido folicular de mujeres con endometriosis (Singh et al., 2013). Dado que el líquido folicular es crucial en el desempeño reproductivo de los ovocitos, este desequilibrio oxidativo puede causar daños en el ADN, el citoesqueleto y la membrana celular, lo que resultaría en una menor calidad de los ovocitos en estas pacientes.

Poco se sabe sobre el origen de este ambiente oxidativo en la cavidad abdominal, pero defectos en la actividad del sistema antioxidante o factores que favorezcan una mayor producción de ROS parecen ser las dos únicas posibilidades. En relación a la primera posibilidad, numerosos estudios han reportado variantes genéticas en las enzimas clave en el proceso de neutralización de los ROS. Por ejemplo, se ha observado polimorfismos en el promotor del gen que codifica la catalasa en mujeres con endometriosis en comparación con mujeres sanas, lo que podría interferir en la actividad de dicha enzima antioxidante (Zarafshan et al., 2015). De forma similar, Huang et al. (2020) identificaron variantes genéticas en el gen que codifica la glutatión-peroxidasa 4 en mujeres con endometriosis tras realizar el genotipado de leucocitos periféricos en un estudio caso-control. Además, estos autores encontraron una correlación entre la prevalencia de polimorfismos en esta enzima antioxidante y la severidad de la endometriosis.

Sin embargo, el grueso de la evidencia científica apunta más a un aumento en la tasa de producción de ROS como origen de la endometriosis. En este sentido, es probable que las células endometriales apoptóticas, los macrófagos y eritrocitos transportados a la cavidad peritoneal con el reflujo menstrual, liberan factores proinflamatorios que inducen ROS. Durante la menstruación retrógrada se produce una sobrecarga de hemoglobina y subproductos de ellas, como hierro y hemo, altamente oxidativos. Son esenciales para las células vivas, pero cuando no se encuentran correctamente quelados, aumenta el hierro libre peritoneal e induce la producción de ROS a través de la reacción de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}$) (Donnez et al., 2016). Además, es conocido que la hemoglobina puede favorecer la formación de adherencias para las células endometriales ectópicas. Sin embargo, el hecho de que los eritrocitos estén presentes en la cavidad peritoneal del 90% de las mujeres que menstrúan, indica que quizás el factor clave sea el flujo menstrual más abundantes y prolongados que presentan estas mujeres, junto a un sistema de eliminación peritoneal de hierro defectuoso o por la mayor concentración de hierro en las lesiones endometrióticas, que suelen sangrar y aumentar más el número de eritrocitos (Donnez et al. 2016).

Estas reservas de hierro pueden tener numerosos efectos citotóxicos por alterar el equilibrio entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante, induciendo la disregulación de los

procesos celulares, la disfunción celular y la apoptosis o necrosis a través de la peroxidación de lípidos, proteínas y el daño del ADN (Laganà et al., 2018). De esta forma, el hierro puede contribuir en el proceso de adhesión y formación de implantes endometriósicos, e incluso la proliferación descontrolada de sus células (Santulli et al., 2012).

Por otro lado, el sistema inmunológico podría contribuir al establecimiento de un microambiente oxidativo en pacientes con endometriosis. El alto número de células inmune en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis potencia la proliferación celular en los implantes a través de la secreción de factores de crecimiento y citocinas (Vitale et al., 2018). Los macrófagos activados del peritoneo fagocitan eritrocitos y productos de la apoptosis de células endometriales descamadas (de ahí el aumento de siderófagos en líquido peritoneal), quedando libre el hierro y el grupo hemo, que mediante reacción de Fenton, aumentan los niveles de ROS, sobrecargando al sistema antioxidante (Khan et al., 2004). En consecuencia, tiene lugar el daño de las células mesoteliales peritoneales y favoreciendo así implantación ectópica del endometrio, se produce cambios en la morfología y función de las células endoteliales vasculares, alterando su permeabilidad y la expresión de moléculas de adhesión que favorece la adhesión de las células inflamatorias y conduce a una inflamación persistente (**Figura 17**) (Gazvani & Templeton, 2002).

Sorprendentemente, la exposición a BPA y otros DEs también se ha observado que podría contribuir a la instauración de un microambiente oxidativo (Artacho-Cordón et al., 2019). En este sentido, la menor afinidad por los receptores de estrógenos respecto a los estrógenos endógenos, hace que sea poco probable que el BPA ejerza sus efectos únicamente a través de interacciones con receptores nucleares de estrógenos, sino que también puede actuar activando vías alternativas. Varios estudios han demostrado que la exposición de células endometriales a BPA puede inducir significativamente la producción de ROS (Y.J. Cho et al., 2018). Sin embargo, podría ocurrir que la inducción de estrés oxidativo mediada por BPA no fuese independiente de la acción disruptora endocrina, ya que estos mismos autores han observado que esta inducción podría estar mediada por ER- α .

2.9.2 SUPERVIVENCIA CELULAR INCREMENTADA

A pesar del carácter benigno de la endometriosis en comparación con procesos neoplásicos, se están describiendo procesos similares en cuanto al comportamiento de las células implicadas. Por ejemplo, se ha observado que la combinación de una proliferación incrementada y una evasión apoptótica, tal como se suele observar en las células tumorales (Hanahan & Weinberg, 2011), podría conferir una ventaja a las células para favorecer la aparición de lesiones de endometriosis (Wingfield et al., 1995).

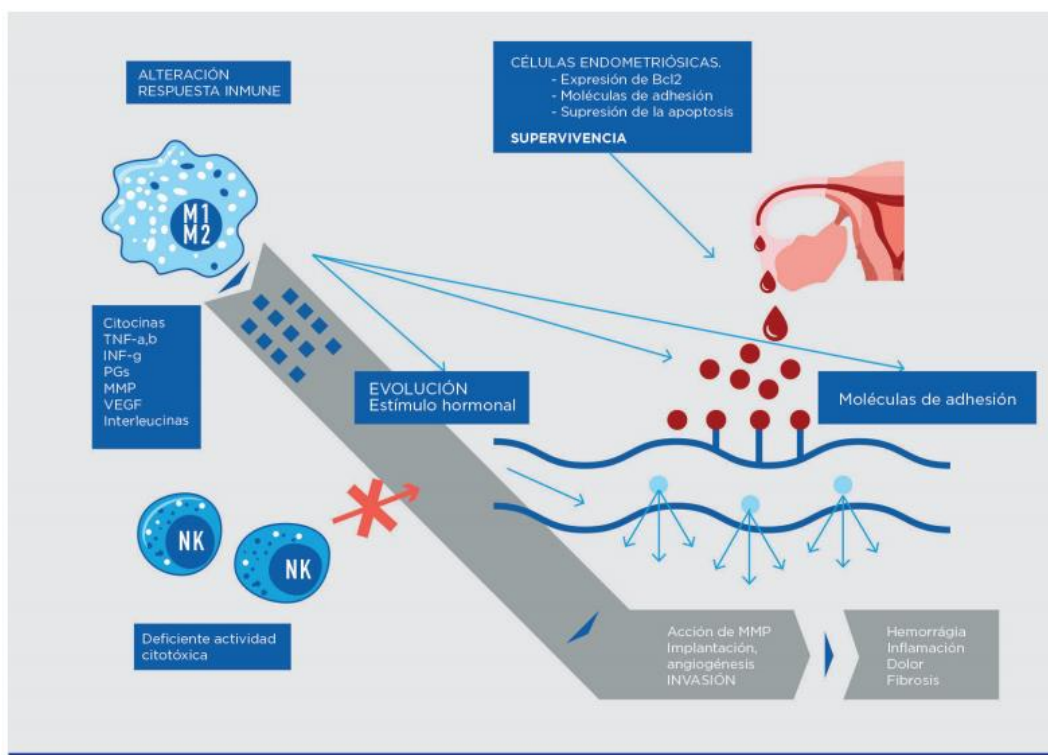


Figura 17. Esquema de los procesos que favorecen y permiten la formación de implantes de endometriosis (Gazvani & Templeton, 2002).

Incluso, se han evidenciado mayores niveles del gen anti-apoptótico bcl-2 tanto en el endometrio como en el tejido endometriósico de mujeres afectadas por esta enfermedad (Jiang et al., 2020; R.K. Jones et al., 1998). La presencia de mutaciones en genes supresores de tumores como PTEN también se ha sido identificadas en esta enfermedad. En este sentido, la pérdida de heterocigosidad y la mutación somática de PTEN se ha observado en el 56% y el 21% de endometriomas ováricos, respectivamente (Sato et al., 2000). De forma similar, también se ha observado un descenso en la expresión

de este gen en mujeres con endometriosis (Ponandai-Srinivasan et al., 2018). En relación al efecto que pueda ocasionar la exposición a BPA sobre esta supervivencia celular incrementada, un estudio reciente muestra un incremento en la tasa de proliferación de células endometriales expuestas a esta sustancia, consecuencia a una respuesta mediada por un microambiente oxidativo e inflamatorio (Y.J. Cho et al., 2018). Sin embargo, el efecto concreto del BPA sobre esta inducción de bcl-2 observada en el endometrio y/o tejido endometriósico es aún desconocido, aunque algunos estudios en células de cáncer de mama muestran una clara inducción de bcl-2 tras exponerlas a BPA (H. Song et al., 2015). De forma similar, la exposición a BPA podría interferir en la vía de señalización medida por PTEN, tal como sugieren estudios llevados a cabo en modelos murinos, donde han observado una activación de la vía PTEN en el ovario y en las glándulas mamarias (Hu et al., 2018; Wang et al., 2014).

2.9.3 EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

En situaciones normales, las células endometriales serían eliminadas por el sistema inmunitario en la cavidad peritoneal, por lo que una alteración en este sistema de vigilancia es necesario para permitir la implantación y el crecimiento de las células endometriales. En relación a este aspecto, se ha observado que el tejido endometrial de pacientes con endometriosis es más resistente a la acción de las células NK que el tejido endometrial de mujeres sin

la enfermedad (**Figura 17**) (Kang et al., 2014; Oosterlynck et al., 1991), lo cual podría estar también relacionado con la alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en estas pacientes (Porpora et al., 2020). De hecho, se ha reportado una alta concordancia entre la endometriosis y enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide o síndrome de Sjogren) y atópicas (alergias, asma y eccemas) (Porpora et al., 2020).

También se han sugerido alteraciones en otros componentes del sistema inmunológico. Por ejemplo, el sistema del complemento estaría alterado en mujeres con endometriosis (Karadadas et al., 2020), siendo la proteína C3 el componente mejor estudiado (Rahal et al., 2021). También se ha reportado un incremento de ciertas subpoblaciones de linfocitos T como los CD69+, aunque su impacto en la fisiopatología de la enfermedad es desconocido (M. Guo et al., 2020).

2.9.4 CREACIÓN Y CRECIMIENTO DE TEJIDO NEUROVASCULAR

Al igual que para el crecimiento del tejido neoplásico, el aporte nutricional del tejido endometriósico requiere la presencia de una red vascular cercana, de especial relevancia en los implantes peritoneales debido a que se trata de un tejido pobremente vascularizado. La creación de vasos sanguíneos en la zona de las lesiones endometrósicas está ampliamente demostrada, especialmente en las lesiones rojas (Burney & Giudice, 2012). En

este sentido, los niveles elevados del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) comúnmente detectados en el peritoneo de mujeres con endometriosis son consistentes con la creación de esta red vascular entorno al implante endometriósico. Además, se ha observado incrementos graduales de VEGF de acuerdo con el estadio de la enfermedad (Zhang et al., 2018). La sobreexpresión de este factor de crecimiento se ha observado en células endoteliales de endometrio expuestas a BPA (Helmestam et al., 2014). De forma similar, niveles elevados tanto de VEGF como de su receptor se ha detectado tras exponer células de ovario a BPA (Ptak & Gregoraszczyk, 2015). En relación al crecimiento del tejido nervioso, es frecuente su aparición, especialmente en las lesiones peritoneales y profundas (Anaf et al., 2002; McKinnon et al., 2012; Tokushige et al., 2006). En este sentido, la sobreexpresión del factor de crecimiento neural (NGF) se ha postulado como un regulador crucial de este proceso (Barcena de Arellano et al., 2011).

2.9.5 ADHESIÓN E INVASIÓN CELULAR

La capacidad de adhesión de las células endometriales al mesotelio peritoneal es responsabilidad de la fracción de células estromales endometriales. De este modo, la presencia de un mesotelio peritoneal intacto actuaría como una barrera protectora frente a la implantación de tejido endometrial, mientras que la presencia de alteraciones adquiridas o heredadas en el peritoneo podría predisponer a la adhesión y la invasión de las células endometriales

(Burney & Giudice, 2012). De hecho, estudios *in vitro* han observado que las células endometriales solo se adhieren en zonas del peritoneo donde previamente se había dañado su mesotelio (Gerhard et al., 1991). Además, los mismos autores reportaron que el propio efluente menstrual presenta un potencial dañino sobre el mesotelio, pudiendo inducir el daño local necesario para la implantación de estas células. Sin embargo, los factores exactos implicados en el daño mesotelial son aún desconocidos, aunque se sospecha la implicación de la familia de metaloproteasas (MMPs) (Burney & Giudice, 2012). Sin embargo, el papel más claro que juega esta familia de enzimas en la endometriosis es en el proceso de invasión, al estar involucradas en la remodelación de la MEC (**Figura 17**). Estudios recientes han mostrado mayores niveles de MMP-2 y MMP-9 en el tejido endometrial y endometriósico de mujeres con endometriosis en relación a los controles sanos (Barbe et al., 2020). En este sentido, se ha publicado recientemente que la exposición a BPA podría estar relacionada con la adquisición de un fenotipo más invasivo de las células estromales endometriales, al encontrar una asociación positiva entre los niveles de BPA y los de MMP-2 y MMP-9 (Wen et al., 2020).

Por otro lado, el proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM), tradicionalmente asociado a los tejidos neoplásicos, también se ha observado en las pacientes con endometriosis (Konrad et al., 2020). Aunque este proceso caracterizado por la pérdida gradual del fenotipo epitelial y la ganancia progresiva de un fenotipo

mesenquimal, no parece ser necesario en las primeras etapas de la endometriosis, sin embargo, sí adquiere importancia en la enfermedad a distancia. El aumento de marcadores de fenotipo mesenquimal en el tejido endometriósico como es el caso de la vimentina (Cai et al., 2018; Matsuzaki & Darcha, 2012; Song et al., 1998; Xiong et al., 2016) podría guardar relación con la facilidad de generar nuevas lesiones en otras localizaciones, dado que se reducen los contactos célula-célula. Es interesante destacar que algunos estudios *in vitro* apuntan a una posible inducción de este fenotipo mesenquimal mediada por la exposición a BPA. Así, aunque no se ha evaluado hasta la fecha el efecto de la exposición a BPA sobre los niveles de vimentina en células endometriales, se han observado mayores niveles de vimentina en células tumorales de pulmón expuestas a BPA (Ryszawy et al., 2020). Resultados similares se han publicado en otros tipos celulares, tales como células de Sertoli (W. Chen et al., 2017) o de cáncer de ovario (Y.-S. Kim et al., 2015).

03

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los resultados de un amplio número de estudios publicados en las últimas décadas claramente indican la exposición generalizada de los humanos a bisfenoles. Aunque los mecanismos de acción no se conocen en su totalidad, se sospecha que su confirmada actividad xenoestrogénica podría subyacer a los numerosos hallazgos epidemiológicos que sugieren una estrecha relación entre la exposición a estas sustancias y un mayor riesgo de una amplia variedad de condiciones de salud, tales como problemas de neurodesarrollo, patologías endocrinas como la obesidad o el síndrome metabólico, además de problemas ginecológicos como la infertilidad, el cáncer de mama o el síndrome de ovarios poliquístico. Sin embargo, son muy escasos y con resultados muy contradictorios los estudios que han abordado la posible implicación que tiene la exposición a bisfenoles en la génesis y el desarrollo de la endometriosis.

Por ello, la hipótesis principal de esta tesis doctoral es:

La endometriosis, una enfermedad ginecológica estrechamente relacionada con los niveles de estrógenos endógenos, podría estar también relacionada a la exposición inadvertida a xenoestrógenos de la familia de los bisfenoles. Además, los niveles de estrés oxidativo sistémico podrían modificar dicha asociación. Finalmente, tal como se ha observado en otras

patologías, los mecanismos de adhesión de las células endometriósicas podrían verse afectados por la exposición a estas sustancias, contribuyendo a la progresión de la enfermedad.

Los objetivos específicos que se plantearon para abordar dicha hipótesis son:

1. Evaluar la magnitud de la exposición a bisfenoles (BPA, BPF y BPS) y los factores relacionados en la población de estudio
2. Analizar el papel de la exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis
3. Explorar el efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis
4. Investigar la influencia de la exposición a bisfenoles en los mecanismos de adhesión celular en mujeres con endometriosis.

04

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Esta tesis doctoral está enmarcada dentro del estudio EndEA (**Endometriosis y Exposición Ambiental**) cuya finalidad es evaluar el impacto de la exposición ambiental a disruptores endocrinos en la génesis y desarrollo de la endometriosis, así como analizar sus posibles mecanismos de acción. Para ello, se diseñó un estudio observacional de casos y controles de base hospitalaria que se ha llevado a cabo en la ciudad de Granada.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (0464-N-18).

4.2 RECLUTAMIENTO DE LAS PARTICIPANTES

El reclutamiento de las mujeres se llevó a cabo en los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo y de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, y en el servicio de Ginecología y Obstetricia del hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante el período comprendido entre enero de 2018 y julio de 2019. Finalmente, un total de 124 mujeres fueron reclutadas, de las cuales 35 pacientes fueron casos confirmados de endometriosis y 89 mujeres fueron controles.

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión tanto para los casos como para los controles fueron: mujer en edad fértil de entre 20 y 54 años sometidas a cirugía abdominal (por laparoscopia o laparotomía) por los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Cecilio o del servicio de Ginecología y Obstetricia de los dos hospitales públicos de la ciudad de Granada. Otros criterios de inclusión para los controles fueron la realización de una laparoscopia o laparotomía en relación a una enfermedad no maligna (como apendicitis aguda, patología biliar, hernia de hiato, torsión ovárica, cuerpo lúteo, fibromas uterinos y cistadenomas, entre otras), ausencia de historia previa de endometriosis y de hallazgos de endometriosis durante la cirugía

Se consideraron criterios de exclusión tener historia de cáncer previo (excepto el cáncer de piel no melanoma), obesidad ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), embarazo en el momento del reclutamiento e incapacidad para leer y/o firmar el consentimiento informado. Los casos se emparejaron con los controles por frecuencia. A todas las pacientes que cumplían criterios de inclusión se les propuso participar en el estudio por los médicos que participaron en la investigación, quienes explicaron previamente los principios y objetivos del estudio, y posteriormente aquellas interesadas firmaron el consentimiento informado. Todos los datos recogidos en el estudio

fueron codificados para garantizar la confidencialidad de las participantes.

4.3 RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Para los objetivos de esta tesis doctoral se recogieron muestras de orina tanto de casos como de controles y muestras de tejido endometriósico en los casos.

De todas las participantes se recogió una muestra puntual de 10 ml de la primera orina de mañana (tras un ayuno de mínimo 8 horas). Dichas muestras se dispusieron en tubos de vidrio libres de BPA, fueron codificadas de forma anónima y se almacenaron inmediatamente a -80°C en el Biobanco del SSPA hasta su posterior análisis.

Las muestras de tejido endometriósico se recogieron durante la intervención quirúrgica por el cirujano responsable, y sin que ello suponga un riesgo para la salud de la paciente ni comprometa el diagnóstico de la enfermedad. Se recogieron 3 g de endometrio ectópico que fueron inmediatamente dispuestas en un tubo de vidrio. Dichas muestras fueron codificadas de forma anónima y conservadas a -80°C en el Biobanco del SSPA hasta su posterior análisis.

4.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN DE LAS PARTICIPANTES

Todas las participantes del estudio fueron sometidas a una exploración clínica y antropométrica estandarizada, recogiendo información sobre peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Además, se emplearon cuestionarios ad hoc epidemiológicos y quirúrgicos, con modificaciones de los originales propuestos por la World Endometriosis Research Foundation (EHPECT) para la recogida de los datos de interés.

Además, se recogió información sociodemográfica de cada participante incluyendo la residencia (urbana o suburbana), el nivel educativo (universidad grado o menos) o su situación laboral (trabajar fuera de casa o no). Además, un total de 99 participantes rellenaron un cuestionario epidemiológico donde se recogía información relativa a su estilo de vida:

- Hábito tabáquico actual.
- Hábitos dietéticos, incluyendo la frecuencia de consumo de carne, pescado, leche, productos lácteos, queso, embutido, mantequilla, legumbres, fruta, huevos, pan, chocolate, verduras, arroz, pasta, fritos, comida enlatada y comida ecológica.
- Uso de productos de higiene personal y cosmética, incluyendo uso de crema facial, loción corporal, crema de manos, mascarilla, maquillaje, tónico facial, pintalabios, lápiz de ojos,

sombras de ojos, leche facial, pintauñas, champú, gel, desodorante, acondicionar, lacas/cera/espuma, perfume, pasta de diente, enjuague bucal, así como distintos tratamientos de belleza como tratamiento facial, manicura, pedicura, uso de uñas acrílicas, masaje, tinte de pelo y permanente.

- Finalmente, los investigadores clínicos del estudio completaron los cuestionarios quirúrgicos anotando los hallazgos intraoperatorios, diagnósticos secundarios y la comprobación sistemática de la presencia o ausencia de endometriosis intraoperatoria en cada paciente. Además, en las pacientes en las que se confirmó la endometriosis, se especificaba la etapa de endometriosis intraoperatoria de acuerdo con los criterios de la ASMR (Canis et al., 1997): mínima (I), leve (II), moderada (III) y severa (IV). También se anotó la localización anatómica de las lesiones que presentaba la paciente (peritoneal, ovárica o profunda) y la intensidad del sangrado menstrual que la paciente reportó.

4.5 MEDIDA DE LA EXPOSICIÓN A BISFENOLES

4.5.1 Extracción química de las muestras

La extracción química de los analitos se realizó mediante microextracción dispersiva líquido-líquido (DLLME), siguiendo una metodología previamente validada (Vela-Soria et al., 2014).

Para ello, las muestras de orina fueron descongeladas a temperatura ambiente y centrifugadas a $2600\times g$ durante 10 min, tomando 1.0 mL para el análisis. Se preparó diariamente una solución enzimática de β -glucuronidasa/sulfatasa, disolviendo 10 mg de β -glucuronidasa/sulfatasa (3×10^6 U/ g sólido) en 15 mL de solución tampón de acetato de amonio/ácido acético 1M (pH 5.0). Cada muestra fue enriquecida con 50 μ L de solución enzimática para determinar las cantidades totales (libres y conjugadas) de BPA, BPF y BPS en la orina e incubada durante 24 h a 37°C . Las muestras se colocaron en tubos de vidrio de 15 mL, seguido de la adición de 20 μ L de solución de reemplazo estándar (5 mg/L de EP- $^{13}\text{C}_6$, 2 mg/L de BPA-D $_{16}$, y 2 mg/L de BP-d $_{10}$) y diluidas con 10 mL de solución acuosa de NaCl al 10% (a pH 2.0 ajustado con 0.5 M de HCl). Después, se mezclaron con 0.5 ml de acetona (disolvente dispersante) y 1.0 ml de triclorometano (disolvente extractor), agitándose manualmente durante 30 s, y centrifugado durante 10 min a $2600\times g$.

La fase orgánica fue cuidadosamente recogida del fondo del tubo y transferida a un frasco de vidrio de 2.0 mL con una pipeta de 1.0 mL. Todo el volumen recuperado fue evaporado bajo una corriente continua de nitrógeno y el residuo seco resultante se disolvió en 100 μ L de una mezcla de acetonitrilo/agua (0.1% de amoníaco, 70:30 (v/v)). Finalmente, el extracto se sometió a vórtex durante 30 s, quedando listo para la determinación de los bisfenoles.

4.5.2 Determinación analítica de BPA, BPF y BPS

La cuantificación de BPA, BPF y BPS se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de ultra alta acoplado a un detector de espectrometría de masas con triple cuadrupolo (UHPLC-MS/MS) mediante un cromatógrafo ACQUITY UPLC™ H-Class. Un espectrofotómetro de masas triple cuadrupolo Xevo TQ-S en tándem equipado con una fuente de ionización ortogonal Zspray™ electrospray sirvió para la detección de los bisfenoles. Los analitos fueron separados usando un gradiente de fase móvil consistente en una solución acuosa de amoníaco 0.1% (v/v) (solvente A) y una solución de amonio en metanol 0.1% (v/v) (solvente B). El volumen de inyección fue de 2 μ L. La temperatura de la columna se mantuvo a 40°C y el tiempo total de separación fue de 10 min.

En relación al control de calidad, las muestras de orina se analizaron en 8 tandas durante un periodo de 3 semanas. Cada tanda incluyó patrones estándar para las curvas de calibración (inyectados al principio y al final de cada tanda), 15-20 muestras de orina, 2

blancos, 2 muestras de orina de un pool y 2 muestras de orina del pool con una mezcla de los compuestos a testar en baja y alta concentración. El límite de detección (LD) se determinó como la mínima cantidad de analito detectable con ratio señal-ruido ≥ 3 . Los LDs obtenidos fueron de 0.12 ng/mL para BPA y BPF, y 0.20 ng/mL para BPS.

4.6 ANÁLISIS DE BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Para estimar el daño oxidativo, se determinaron los niveles en orina de peroxidación lipídica y el poder antioxidante total utilizando para ello kits enzimáticos ELISA comerciales.

4.6.1 Peroxidación lipídica

La peroxidación de los lípidos se evaluó mediante la cuantificación de TBARS en orina utilizando un kit enzimático ELISA comercial suministrado por Oxford Biomedical Research (Rochester Hills, MI, EE.UU.). Este método colorimétrico se basa en la reacción del ácido 2-tiobarbitúrico con el malondialdehído (MDA) (compuesto resultante de la descomposición de peróxidos de lípidos de ácidos grasos poliinsaturados) en 25°C, para obtener un cromóforo con una absorbencia máxima a 532 nm. El LD de TBARS fue de 1.0 μM .

4.6.2 Poder antioxidante total

Por último, la determinación del poder antioxidante total (PAT) se cuantificó en la orina de una submuestra de participantes (n=108) mediante un kit enzimático ELISA comercial suministrado por Oxford Biomedical Research (Rochester Hills, MI, EE.UU.). Este método colorimétrico mide la capacidad total de reducir Cu^{++} a Cu^{+} , el cual forma un complejo estable 2:1 con el reactivo cromogénico que tiene una absorbancia máxima a 450nm. Se usó una concentración conocida de ácido úrico para crear la curva de calibración para comparar las lecturas obtenidas en las muestras. El LD de PAT fue de 0.5 mM.

4.7 ANÁLISIS DE LAS ADHESIÓN CELULAR

La adhesión celular se analizó a través de la cuantificación de los niveles de vimentina en las lesiones endometriósicas. Dicha cuantificación se realizó mediante un kit ELISA comercial (abx250418, Abxexa, Reino Unido), siguiendo las indicaciones de la casa comercial. Para ello, los restos de sangre de las muestras de tejido endometriósico se eliminaron mediante lavado en PBS frío. Tras pesar las muestras, fueron homogeneizadas manualmente previa inmersión en PBS. A continuación, los homogenados fueron sonicados y finalmente centrifugados a 5000g durante 5 minutos a 4°C y el sobrenadante fue usado para los análisis. El LD de la VIM fue de 1.0 ng/g tejido.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se han descrito usando medias, desviaciones estándar, mediana y percentiles (25-75) mientras que las variables categóricas se han expresado en forma de porcentajes. Dado que las asunciones para el test ANOVA no siempre se cumplían, el test de Mann-Whitney se usó para comparar variables continuas y el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas entre los casos y los controles. A las concentraciones de bisfenoles y biomarcadores de estrés oxidativo por debajo del LD se les asignó un valor de LD/2.

Para dar respuesta al primer objetivo de esta tesis doctoral, los posibles determinantes de la exposición a BPA fueron explorados mediante análisis de regresión lineal multivariante. Para ello, primero creamos modelos bivariados con cada posible predictor de las concentraciones de BPA, y las asociaciones fueron finalmente verificadas en modelos multivariantes usando una técnica mixta de selección por pasos atrás y adelante. Una vez creados los modelos, se evaluó la posibilidad de colinealidad entre las variables independientes, la linealidad de las variables independientes cuantitativas y la homocedasticidad. Dado que las concentraciones de BPA fueron transformadas en logaritmo neperiano, los coeficientes β se presentan también como $\exp(\beta)$.

Para dar respuesta al segundo objetivo de esta tesis doctoral, el estudio de la asociación entre las concentraciones de bisfenoles y el

riesgo de endometriosis se llevó a cabo mediante regresión logística multivariante, usando las concentraciones de bisfenoles como variable cuantitativa. Además, las asociaciones fueron también analizadas entrando las concentraciones en terciles, a excepción de BPF y BPS que se usaron de forma dicotómica (<LD/>LD) debido a la baja frecuencia de detección de estos compuestos. Se crearon modelos bivariados con las concentraciones individuales como variable independiente. Dado el tamaño muestral limitado, los modelos fueron secuencialmente ajustados por: (1) creatinina; (2) creatinina, edad e IMC; y (3) creatinina, edad, IMC, residencia y paridad. La selección de las covariables se basó en estudios previos (Buck Louis et al., 2013; B. H. Rashidi et al., 2017; Upson et al., 2014). Se calculó las odds ratio (ORs) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) para el riesgo de endometriosis, considerando que las concentraciones de bisfenol estaban significativamente asociadas con este riesgo cuando los IC95% de las OR en los modelos ajustados no incluían el valor nulo (1). Los estimadores reflejan la probabilidad de desarrollar endometriosis por cada unidad (en logaritmo neperiano) de bisfenol. Una aproximación similar se llevó a cabo para analizar la asociación entre los niveles de bisfenoles y el estadio de la endometriosis.

Para dar respuesta al tercer objetivo de esta tesis doctoral, en primer lugar, se estudió la asociación entre las concentraciones de biomarcadores estrés oxidativo y el riesgo de endometriosis mediante regresión logística multivariante, usando las

concentraciones de bisfenoles como variable cuantitativa. Además, las asociaciones fueron también analizadas entrando las concentraciones en terciles. Se crearon modelos bivariados con las concentraciones individuales como variable independiente y los modelos fueron secuencialmente ajustados por: (1) creatinina; (2) creatinina, edad e IMC; y (3) creatinina, edad, IMC, residencia y paridad. Se calculó las ORs con su IC95% para el riesgo de endometriosis, considerando que los niveles de estrés oxidativo estaban significativamente asociados con este riesgo cuando los IC95% de las OR en los modelos ajustados no incluían el valor nulo (1). Los estimadores reflejan la probabilidad de desarrollar endometriosis por cada unidad (en logaritmo neperiano) del biomarcador de estrés oxidativo. Una aproximación similar se llevó a cabo para analizar la asociación entre los niveles de los biomarcadores de estrés oxidativo y el estadio de la endometriosis.

Por otro lado, la influencia de la exposición a bisfenoles sobre el estado de peroxidación lipídica o el PAT se estudió mediante análisis de regresión lineal multivariante. Debido a que las variables fueron transformadas en logaritmo neperiano, los coeficientes β se presentan también como $\exp(\beta)$. Dicha asociación fue también analizada mediante la entrada de las concentraciones de bisfenoles en terciles. Los modelos fueron ajustados por creatinina, edad, IMC, residencia y paridad.

Además, la influencia del estado de peroxidación lipídica o del PAT en la asociación entre las concentraciones de bisfenoles y el riesgo de endometriosis fue estudiada mediante análisis de regresión logística multivariante donde se exploró la asociación entre las concentraciones de bisfenoles y el riesgo de endometriosis estratificando a la población de estudio de acuerdo a los terciles de los biomarcadores de estrés oxidativo.

Por último, para dar respuesta al cuarto objetivo de la tesis doctoral, la asociación entre las concentraciones de bisfenoles o biomarcadores de estrés oxidativo y los niveles de vimentina en el tejido endometriósico se exploró mediante regresión lineal bivariante, mientras que la asociación entre los niveles de vimentina y el estadio de la enfermedad se analizó mediante análisis de regresión logística bivariante.

Los datos fueron almacenados y procesados usando el software estadístico SPSS Statistics v23.0 (IBM, Chicago, IL, EEUU) y R statistical computing environment v3.1 (<http://www.r-project.org/>). La potencia estadística calculada ($1-\beta$) para detectar una OR ≥ 2 asumiendo un error α de 0.05 fue 0.54.

05

RESULTADOS

5. RESULTADOS

➤ Características la población de estudio

Las características antropométricas, sociodemográficas y relacionadas con la historia reproductiva de las mujeres incluidas en ambos grupos se detallan en la **Tabla 2**. Como puede observarse, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las características de ambos grupos.

La edad media de las pacientes con endometriosis fue de 38.3 ± 9.3 años, mientras que para las pacientes del grupo control fue de $35,8 \pm 10,45$ años. La media de IMC fue de 25.8 ± 5.4 kg/m² en el grupo de casos y 25 ± 4.8 kg/m² en el grupo control, presentando al menos obesidad grado I (IMC > 30 kg/m²) en el 25.7% de las pacientes con endometriosis y en el 13.5% de las pacientes del grupo control. Se determinó los niveles urinarios de creatinina en la muestra orina de la primera hora de la mañana de cada mujer (parámetro fiable para valorar la excreción de diferentes parámetros), encontrando concentraciones medias dentro de los límites considerados como normal en ambos grupos de mujeres, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos (concentración media de $143.1 \pm 71,6$ ng/ml en mujeres con endometriosis y 115.5 ± 61.3 ng/ml en el grupo control).

La mayoría de pacientes de ambos grupos residían en medios urbanos (60% en el grupo de casos y 73% en el grupo control).

Respecto al nivel educativo, sólo el 45.7% de casos y 30.3% de controles tenían título universitario, y más de la mitad de pacientes en ambos grupos trabajaban fuera de casa (57% de casos y 59% de controles). Tampoco se encontró diferencias significativas para estas características sociodemográficas ($p=0.156$), siendo ambos grupos comparables.

El subgrupo de 73 mujeres que indicaron en el cuestionario epidemiológico “*trabajar fuera de casa*”, fueron clasificadas en diferentes tipos de ocupaciones. De los 20 casos incluidos en este subgrupo, 6 (30%) refirieron estar desempleadas, 6 (30%) trabajaban en oficina, 4 (20%) se dedicaban a la educación, 2 (10%) al sector comercio, 1 trabajaba un salón de belleza y otra como personal sanitario. En cambio, de las 53 pacientes del grupo control que trabajaban fuera de casa, sólo el 11.3% estaban desempleadas, 20.8% tenían trabajo de oficina, 17% se dedicaban al comercio, 15.1% a educación, 9.4% eran personal sanitario, el 5.7% trabajaban en salones de belleza, un 9.4% eran estudiantes y el 7.5% trabajaban en hostelería.

El 54.3% de mujeres con endometriosis y el 58.4% de paciente controles tuvieron al menos algún parto. En cuanto al hábito tabáquico, sólo 7 (20%) pacientes con endometriosis fumaban en la actualidad, en comparación con el 28% en el grupo de los casos, aunque sin diferencias significativas ($p=0.354$), al igual que ocurre con la cantidad del sangrado menstrual que fue muy similar para

ambos grupos, siendo moderado/grave en el 60% de casos y 68.5% de los controles ($p=0.366$).

Del total de pacientes con endometriosis, 23 mujeres (66%) fueron diagnosticadas de endometriosis en etapa I/II, mientras que el 34% restante presentaban estadios avanzados en el momento de intervención quirúrgica. Según la localización anatómica de las lesiones, la forma más frecuente de endometriosis fue de localización peritoneal en el 40% de los casos, seguido de endometriosis profunda infiltrante que fue evidenciada en 11 casos, y las 10 pacientes restantes presentaban endometriosis ovárica.

➤ *Características relacionadas con el estilo de vida*

Las mujeres participantes en el estudio fueron invitadas a rellenar un cuestionario detallado sobre características de su estilo de vida, el cual fue cumplimentado por un total de 99 de estas pacientes (25 casos y 74 controles). Concretamente el cuestionario incluyó una sección sobre uso de productos cosméticos y de higiene personal y un bloque sobre frecuencia alimentaria. Estos resultados se resumen en las **Tablas 3 y 4**, respectivamente.

En relación al uso de productos cosméticos, los más empleados en ambos grupos por orden de frecuencia fueron el lápiz de ojo (al menos 1 vez por semana en el 80% de los casos y 73% de los controles), el uso de loción corporal (al menos 1 vez/semana en el 76% de casos y en 75.7% de los controles), la aplicación diaria de

crema facial (en el 72% de los casos y el 62,2% de los controles) y el uso de maquillaje (al menos 1 vez a la semana en el 68% de mujeres con endometriosis y el 56.8% de los controles) (**Tabla 3**). Todos los productos estudiados son empleados con más frecuencia por las mujeres con endometriosis, a excepción de la mascarilla capilar, el pintalabios, el tónico y leche facial, y el uso de pintauñas, que son más usados en el grupo control. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los cosméticos evaluados.

Respecto a los tratamientos de belleza, se obtuvo que la mayoría de ellos los realizaron más frecuentemente las pacientes del grupo control, a excepción de los tratamientos con uñas acrílicas, masajes y tratamiento de permanentes para el pelo, que las realizan con mayor frecuencia las mujeres con endometriosis. El tratamiento facial, la manicura y el empleo de tintes de pelo fueron los que mayor frecuencia de realización mostraron en ambos grupos, aunque, de nuevo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2. Características de casos de endometriosis y controles					
	Casos (n=35)		Controles (n=89)		p-valor
	n	%	n	%	
Características Sociodemográficas					
Edad (años)*	38,3	± 9,3	35,8	± 10,4	0,251
Peso (kg)*	68,5	± 13,8	66,4	± 13,6	0,334
Altura (m)*	1,6	± 0,1	1,6	± 0,1	0,897
Índice de masa corporal (kg/m²)*	25,8	± 5,4	25,0	± 4,8	0,671
<i>Normopeso (BMI < 25)</i>	20	57,1	21	57,3	0,182
<i>Sobrepeso (BMI 25-30)</i>	6	17,1	26	29,2	
<i>Obesidad (BMI > 30)</i>	9	25,7	12	13,5	
Residencia					0,156
<i>Rural</i>	14	40,0	24	27,0	
<i>Urbano /sub-urbano</i>	21	60,0	65	73,0	
Nivel educacional					0,105
<i>Inferior a título universitario</i>	19	54,3	62	69,7	
<i>Título universitario</i>	16	45,7	27	30,3	
Trabajo fuera de casa					0,806
<i>No</i>	15	42,9	36	40,4	
<i>Sí</i>	20	57,1	53	59,6	
<i>Salud</i>	1	5,0	5	9,4	
<i>Trabajo de oficina</i>	6	30,0	11	20,8	
<i>Educación</i>	4	20,0	8	15,1	
<i>Comercio</i>	2	10,0	9	17,0	
<i>Hostelería</i>	0	0	4	7,5	
<i>Estudiante</i>	0	0	7	13,2	
<i>Salón de Belleza</i>	1	5,0	3	5,7	
<i>Desempleado</i>	6	30,0	6	11,3	
Fumador actual					0,354
<i>Sí</i>	7	20,0	25	28,1	
<i>No</i>	28	80,0	64	71,9	
Creatinina urinaria (ng/mL)*	143,1	± 71,6	115,5	± 61,3	0,052
Características reproductivas					
Paridad					0,626
<i>Nulíparas</i>	16	45,7	37	41,6	
<i>Primíparas/Multíparas</i>	19	54,3	52	58,4	
Intensidad del sangrado menstrual					0,366
<i>Leve</i>	14	40,0	28	31,5	
<i>Moderado/severo</i>	21	60,0	61	68,5	
Clasificación endometriosis rASRM					-
<i>I</i>	14	40,0	-	-	
<i>II</i>	9	26,0	-	-	
<i>III</i>	7	20,0	-	-	
<i>IV</i>	5	14,0	-	-	
Localización anatómica de la lesión					-
<i>Endometriosis ovárica</i>	10	28,6	-	-	
<i>Endometriosis peritoneal</i>	14	40,0	-	-	
<i>Endometriosis profunda infiltrante</i>	11	31,4	-	-	

* Media±desviación estandar; rASRM: revised version of the American Society of Reproductive Medicine

VARIABLES			Casos (n=25)		Controles (n=74)		p-valor
			n	%	n	%	
Cosmética	Uso de crema facial	<i>Diariamente</i>	18	72,0	46	62,2	0,374
	Uso de loción corporal	≥ 1 vez/semana	19	76,0	56	75,7	0,974
	Uso de crema de manos	<i>Diariamente</i>	13	52,0	34	45,9	0,600
	Uso de mascarilla	≥ 1 vez/semana	6	24,0	22	29,7	0,582
	Uso de maquillaje	≥ 1 vez/semana	17	68,0	42	56,8	0,322
	Uso de tónico facial	≥ 1 vez/semana	9	36,0	28	37,8	0,870
	Uso de pintalabios	<i>Diariamente</i>	9	36,0	31	41,9	0,604
	Uso de lápiz de ojos	≥ 1 vez/semana	20	80,0	54	73,0	0,484
	Uso de sombra de ojos	≥ 1 vez/semana	13	52,0	35	47,3	0,684
Uso de leche facial	≥ 1 vez/semana	4	16,0	17	23,0	0,461	
Uso de pintauñas	≥ 1 vez/semana	8	32,0	36	48,6	0,148	
Tratamientos de belleza	Tratamiento facial	≥ 1 vez/mes	7	28,0	28	37,8	0,374
	Tratamiento manicura	≥ 1 vez/mes	6	24,0	24	32,4	0,428
	Tratamiento pedicura	≥ 1 vez/mes	2	8,0	14	18,9	0,200
	Tratamiento uñas acrílicas	≥ 1 vez/mes	5	20,0	14	18,9	0,906
	Tratamiento masaje	≥ 1 vez/mes	6	24,0	17	23,0	0,916
	Tratamiento tinte de pelo	≥ 1 vez/mes	7	28,0	22	29,7	0,870
Tratamiento permanente	≥ 1 vez/mes	3	12,0	5	6,8	0,406	
Productos de cuidado personal	Uso de champú	<i>Diariamente</i>	6	24,0	13	17,6	0,480
	Uso de gel	<i>Diariamente</i>	18	72,0	52	70,3	0,870
	Uso de desodorante	<i>Diariamente</i>	20	80,0	62	83,8	0,665
	Uso de acondicionador	<i>Diariamente</i>	3	12,0	11	14,9	0,722
	Uso de laca, cera o espu	<i>Diariamente</i>	3	12,0	14	18,9	0,428
	Uso de colonia/perfume	<i>Diariamente</i>	20	80,0	57	77,0	0,757
	Uso de pasta de dientes	<i>Diariamente</i>	22	88,0	66	89,2	0,870
Uso de enjuague bucal	<i>Diariamente</i>	8	32,0	31	41,9	0,382	

Tabla 3. Variables relacionadas con higiene personal y productos de belleza en la población de estudio.

En cuanto al uso de productos de higiene personal, lo más utilizado diariamente en ambos grupos fue la pasta de dientes (empleado por el 88% de casos y 89.2% de los controles), los desodorantes (80% de casos y 83.8% de los controles), la aplicación de colonia/perfume (que realiza el 80% de las mujeres con endometriosis y 77% de los controles) y finalmente, el uso de gel (el 72% de casos y el 70.3% de los controles). Sólo destacó un porcentaje mayor de mujeres con endometriosis que usan diariamente champú, en contraposición con

el grupo control que usan con más frecuencia lacas/cera/espuma y enjuague bucal de forma diaria, aunque estas diferencias no obtuvieron significación estadística.

En relación a los hábitos dietéticos, mostrados en la **Tabla 4**, se observó que, en relación al grupo control, el grupo de pacientes con endometriosis consumían con mayor frecuencia pan (88% vs 75.7%), verduras crudas (84.0% vs 70.3%), fruta (80% vs 71.6%) y pescado (76% vs 60.8%). Sin embargo, en el grupo control el consumo de lácteos fue mayor respecto a los casos (82.4 % frente 68% en controles). Así mismo, el consumo de comida enlatada al menos 1 vez por semana era habitual en el 52% de los casos y en el 39.2% de los controles, mientras que el consumo de comida ecológica que fue del 20% para ambos grupos. Tampoco se encontró que estas diferencias fueran estadísticamente significativas (p -valor >0.05).

VARIABLES	Casos (n=25)			Controles (n=74)			p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Consumo de pescado	19	76,0	45	60,8			0,170
Consumo de lácteos	17	68,0	61	82,4			0,127
Consumo de queso	20	80,0	57	77,0			0,757
Consumo de embutido	15	60,0	49	66,2			0,574
Consumo de carne	11	44,0	42	56,8			0,269
Consumo de mantequilla	12	48,0	34	45,9			0,859
Consumo de legumbres	10	40,0	40	54,1			0,224
Consumo de fruta	20	80,0	53	71,6			0,411
Consumo de huevos	18	72,0	53	71,6			0,971
Consumo de pan	22	88,0	56	75,7			0,193
Consumo de chocolate	16	64,0	46	62,2			0,870
Consumo de verduras crudas	21	84,0	52	70,3			0,177
Consumo de verduras cocinadas	10	40,0	36	48,6			0,454
Consumo de arroz	6	24,0	23	31,1			0,280
Consumo de pasta	10	40,0	32	43,2			0,777
Consumo de fritos	8	32,0	32	43,2			0,322
Consumo de leche	19	76,0	60	81,1			0,584
Consumo de comida enlatada	13	52,0	29	39,2			0,263
Consumo de comida ecológica	5	20,0	15	20,3			0,977

Tabla 4. Variables relacionadas con el hábito dietético en la población de estudio.

	Casos (n=35)										Controles (n=89)						p-valor
	%≥LD	Concentración media	DE	Min	Percentiles			Max	%≥LD	Concentración media	DE	Min	Percentiles			Max	
					P25	P50	P75						P25	P50	P75		
BPA	100,0	6,6	4,2	0,8	4,0	5,5	8,4	18,7	88,5	6,4	6,8	<LOD	1,1	5,2	8,8	47,0	0,404
BPS	14,3	0,2	0,3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,5	19,5	0,4	0,8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	4,2	0,546
BPF	31,4	0,2	0,2	<LOD	<LOD	<LOD	0,2	0,9	32,2	0,5	2,3	<LOD	<LOD	<LOD	0,3	18,4	0,567
Σ Bisfenol	-	7,0	4,2	0,9	4,6	5,7	8,5	18,9	-	7,3	7,6	0,2	1,2	5,8	10,0	47,1	0,510

BPA: bisfenol A; BPS: bisfenol S; BPF: bisfenol F; Σbisfenol: sumatoria de bisfenol; LD: límite de detección; DE: desviación estándar.

Tabla 5. Niveles de bisfenol en orina (ng/mL) en la población de estudio.

5.1 Objetivo 1. Evaluar la magnitud de la exposición a bisfenoles (BPA, BPF y BPS) y los factores relacionados en la población de estudio

Para dar respuesta al objetivo 1 de esta tesis doctoral, se midieron los niveles en orina de BPA, BPS y BPF. También se calculó la sumatoria de bisfenoles (Σ bisfenol) (**Tabla 5**). El BPA fue el compuesto de la familia de los bisfenoles más frecuentemente detectado tanto en los casos (100.0%) como en los controles (88.5%), seguido del BPF (en el 31.4% de los casos y el 32.2% de los controles), y del BPS (en el 14.3% de los casos y el 19.5% de los controles). La concentración media de BPA en los casos fue de 6.6 ± 4.2 ng/mL (P50 5.5 ng/mL) y 6.4 ± 6.8 ng/mL (P50 5.2 ng/mL) en el grupo control. Sin embargo, la concentración media en orina para BPF fue inferior al valor límite de detección (LD) tanto en los casos como en los controles (percentil 25-75 <LD-0.2 en los

casos y $<LD-0.3$ en controles), al igual que ocurrió con la concentración media de BPS en ambos grupos. La concentración media de Bisfenoles fue ligeramente mayor en los controles (7.3 ± 7.6 ng/mL) respecto a los casos (7.0 ± 4.2 ng/mL). Sin embargo, estas diferencias en las concentraciones urinarias de bisfenoles no fueron estadísticamente significativas (p -valor > 0.05).

Además, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal multivariante para identificar aquellas variables antropométricas, sociodemográficas, reproductivas y relacionadas con el estilo de vida que pudiesen estar relacionadas con una mayor exposición a BPA en nuestra población de estudio. Estos resultados se detallan en la **Tabla 6**, en la cual se observa que residir en medios urbanos se asocia significativamente con mayor riesgo de exposición a BPA [$\exp(\beta)$ 1.94 (IC95% 1.05-3.57), p -valor 0.034].

En relación a los hábitos dietéticos, se observó que el consumo de fruta (al menos 2 veces en semana) se relacionaba con menores niveles en orina de BPA [$\exp(\beta)$ 0.44 (IC95% 0.21-0.93), p -valor 0.032]. En cambio, si bien no fueron diferencias estadísticamente significativas, se observaron diferencias muy cercanas a la significación (p -valor 0.100-0.050) entre el consumo semanal de mantequilla y mayores concentraciones de BPA [$\exp(\beta)$ 1.65 (IC95% 0.89-3.05)] y el consumo de huevos (más de 2 veces en semana) y mayores niveles de BPA [$\exp(\beta)$ 1.85 (IC95% 0.90-3.83)]. De forma similar, también se observaron mayores niveles de BPA en aquellas

mujeres que empleaban al menos 1 vez a la semana maquillaje [exp(β) 1.66 (IC95% 0.91-3.02)], aunque las diferencias no alcanzaron la significancia estadística (p-valor 0.085).

Variable	BPA				
	β	exp(β)	IC95%	p-valor	
Sociodemográficas					
Residencia = Urbana ¹	0,66	1,94	1,05	3,57	0,034
Dieta					
Consumo de fruta = >2 veces/semana ²	-0,81	0,44	0,21	0,93	0,032
Consumo de mantequilla = \geq 1 vez/semana ³	0,50	1,65	0,89	3,05	0,096
Consumo de huevos = >2 veces/semana ²	0,62	1,85	0,90	3,83	0,089
Productos de higiene personal y cosmética					
Frecuencia uso de maquillaje = \geq 1 vez/semana ³	0,51	1,66	0,91	3,02	0,085
<i>Variables de referencia: ¹ Rural, ² \leq2 veces/semana, ³ <1 vez/semana</i>					

Tabla 6. Factores relacionados con las concentraciones en orina de BPA (n=99). Análisis de regresión lineal multivariante.

5.2 Objetivo 2. Analizar el papel de la exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis

Para dar respuesta al segundo objetivo de la tesis doctoral, se llevaron a cabo análisis de regresión logística multivariante para evaluar la relación entre la exposición a BPA y el riesgo de presentar endometriosis que se detalla en la **Tabla 7**. Como puede observarse, se llevaron a cabo tres niveles de ajuste secuenciales, observándose una consistencia en los resultados observados.

De este análisis se obtuvo que, tras ajustar por edad e IMC, la concentración de Σ bisfenoles en orina se asoció significativamente con 1.5 veces más riesgo de endometriosis (IC95% 1.0-2.3; p-valor 0.037). Analizando por tipos de bisfenol, se evidenció que los niveles de BPA también se asociaron con un mayor riesgo de endometriosis [OR 1.3 (IC95% 1.0-1.9)], aunque no se alcanzó la significación estadística (p-valor 0.058). Sin embargo, tras clasificar a las pacientes por terciles se observó un riesgo significativamente mayor para las mujeres en el segundo tércil frente al primero cuando se consideró el BPA [OR 3.7 (IC95% 1.3-10.3) y Σ bisfenoles [OR 5.4 (IC95% 1.9-15.6)]. Sin embargo, no se encontrando relación entre la exposición a BPF ni a BPS con el riesgo de presentar endometriosis.

Tras ajustar por los niveles de creatinina en orina, edad, IMC, paridad, residencia, se observó que las concentraciones de BPA en orina se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de endometriosis [OR 1.5 (IC95% 1.0-2.3), p-valor 0.049]. Las

concentraciones de Σ bisfenol también se asociaron con un mayor riesgo de endometriosis [OR 1.5 (IC95% 0.9-2.3)], pero la asociación no alcanzó la significación estadística (p-valor 0.089). Igualmente, el riesgo de desarrollar endometriosis fue mayor entre las mujeres con concentraciones intermedias de BPA [OR 12.6, (IC95% 3.0-52.2)] y de Σ bisfenoles [OR 11.9, (IC95% 3.0-47.3)].

Adicionalmente se analizó la relación entre la exposición a bisfenoles y el estadio clínico de la enfermedad según la ASRM. De las 35 pacientes con endometriosis, 23 mujeres presentaban un estadio inicial (I/II) en el momento de la cirugía, y las 12 pacientes restantes presentaban un estadio avanzado de la enfermedad (III/IV). La **Tabla 8** muestra las concentraciones en orina de los bisfenoles en función del estadio de la enfermedad. Como puede observarse, tanto los niveles de BPA como de Σ bisfenoles en orina fueron más elevados en las pacientes con estadios avanzados de la enfermedad respecto a las pacientes con estadios iniciales (7.9 ng/mL BPA y 8.3 ng/mL Σ bisfenoles en estadio III/IV vs 6.1 ng/mL BPA y 6.4 ng/mL Σ bisfenoles en estadio I/II), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, a pesar de que las concentraciones detectadas fueron muy bajas, se observaron valores más elevados de BPF en el grupo de pacientes con estadios más avanzados (0.3 ng/mL vs 0.1 ng/mL, p-valor 0.064), aunque las diferencias observadas estaban muy próximas a la significancia estadística.

También se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante para explorar la influencia de la exposición a bisfenoles en el riesgo de presentar un estadio más avanzado de la enfermedad (**Tabla 9**). Como puede observarse, tras ajustar por edad, IMC, paridad, residencia y niveles de creatinina en orina, se obtuvo que la Σ bisfenoles, y de forma específica las concentraciones urinarias de BPA y BPF, implican mayor riesgo de presentar estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, sólo se relacionó de forma significativa con mayores concentraciones de BPF [OR 2.7 (IC95% 1.1-7.0) p-valor 0.035].

	Casos (n=35)		Controles (n=89)		OR (95% CI)	p-valor	aOR ¹ (95% CI)	p-valor	aOR ² (95% CI)	p-valor	aOR ³ (95% CI)	p-valor
BPA (ng/mL)												
<LOD - 3.46	7 (20.0%)	33 (37.9%)	1.0	-	1.0	0,058	1.4 (1.0-1.9)	0,054	1.4 (1.0-1.9)	0,059	1.5 (1.0-2.3)	0,049
>3.46 - 7.18	18 (51.4%)	23 (26.4%)	3.7 (1.3-10.3)	0,012	5.9 (1.9-18.7)	0,003	8.5 (2.4-30.6)	0,001	8.5 (2.4-30.6)	0,001	12.6 (3.0-52.2)	<0.001
>7.18	10 (28.6%)	31 (35.6%)	1.5 (0.5-4.5)	0,448	1.9 (0.6-6.0)	0,260	2.0 (0.6-7.0)	0,277	2.0 (0.6-7.0)	0,277	2.1 (0.5-8.2)	0,280
BPS (ng/mL)												
<LOD	29 (82.6%)	64 (73.6%)	1.0	-	1.0	0,222	0.7 (0.4-1.2)	0,219	0.7 (0.4-1.3)	0,266	1.0	
>LOD	6 (17.1%)	23 (26.4%)	0.6 (0.2-1.6)	0,279	0.6 (0.2-1.6)	0,310	0.7 (0.3-2.0)	0,523	0.7 (0.3-2.0)	0,523	2.0 (0.4-10.2)	0,426
BPF (ng/mL)												
<LOD	24 (68.6%)	59 (67.8%)	1.0	-	1.0	0,544	0.8 (0.4-1.6)	0,607	0.9 (0.6-1.4)	0,767	1.0	
>LOD	11 (31.4%)	28 (32.2%)	1.0 (0.4-2.2)	0,966	1.0 (0.4-2.4)	0,984	1.3 (0.5-3.2)	0,579	1.3 (0.5-3.2)	0,579	1.4 (0.5-3.5)	0,519
Σbisphenols (ng/mL)												
≤0.22 - 3.95	6 (14.1%)	34 (39.1%)	1.0	-	1.0	0,037	1.6 (1.0-2.4)	0,032	1.6 (1.0-2.4)	0,047	1.5 (0.9-2.3)	0,089
>3.95 - 8.05	20 (57.1%)	21 (24.1%)	5.4 (1.9-15.6)	0,002	8.9 (2.7-29.4)	<0.001	13.7 (3.5-53.7)	<0.001	13.7 (3.5-53.7)	<0.001	11.9 (3.0-47.3)	<0.001
>8.05	9 (25.7%)	32 (36.8%)	1.6 (0.5-5.0)	0,423	2.3 (0.7-7.6)	0,180	2.4 (0.6-9.2)	0,206	2.4 (0.6-9.2)	0,206	2.1 (0.5-8.1)	0,291

¹ Ajustado por edad (años) e índice de masa corporal (kg/m²); ² Ajustado por edad (años), índice de masa corporal (kg/m²), paridad (sí/no) y residencia (rural/urbano); ³ Ajustado por edad (años), índice de masa corporal (kg/m²), paridad (sí/no), residencia (rural/urbano) y creatinina urinaria.

Tabla 7. Relación entre bisfenol urinario y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística

	Casos (n=35)												Estadio I/II (n=23)												Estadio III/IV (n=12)																				
	Media			DE			Min			Max			Percentiles			Media			DE			Min			Max			Percentiles			Media			DE			Min			Max			p-valor		
	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75	P25	P50	P75									
BPA	6,6	4,2	0,8	4,0	5,5	8,4	18,7	6,1	4,1	0,8	3,9	5,2	6,7	18,7	7,9	4,5	3,4	4,6	6,5	10,2	18,7	0,127																							
BPS	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,2	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,354																							
BPF	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,9	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,9	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1	0,5	0,9	0,064																							
Σ Bisfenol	7,0	4,2	0,9	4,6	5,7	8,5	18,9	6,4	4,1	0,9	4,5	5,3	7,7	18,8	8,3	4,4	3,6	5,2	7,5	10,4	18,9	0,136																							

BPA: bisfenol-A; BPS: bisfenol-S; BPF: bisfenol-F; Σbisfenol: sumatoria de bisfenoles; DE: desviación estandar.

Tabla 8. Niveles de bisfenol urinario (ng/mL) en los casos en función del grado de endometriosis, reagrupado según la clasificación rASRM.

	aOR¹	(IC95%)		p-valor
BPA	3,0	0,7	14,2	0,158
BPS	0,4	0,2	5,0	0,506
BPF	2,7	1,1	7,0	0,035
Σ Bisfenol	2,7	0,6	12,5	0,197
¹ Ajustado por edad (años), índice de masa corporal (kg/m ²), paridad (sí/no), residencia (rural/urbana) y creatinina urinaria				

Tabla 9. Relación entre exposición a bisfenol y el estadio de endometriosis en la población de estudio. Análisis de regresión logística multivariante.

5.3 Objetivo 3. Explorar el efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis

Para dar respuesta al tercer objetivo de la tesis, se han analizado los niveles de dos biomarcadores de estrés oxidativo en los casos y los controles (**Tabla 10**). Como puede observarse, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PAT entre los casos y los controles (media de $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$ frente a $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$, p-valor 0.595). Sin embargo, los casos mostraron una concentración media de TBARS más elevada en comparación con el grupo control, aunque con una diferencia marginal ($4.4 \pm 3.3 \mu\text{M}$ frente a $3.7 \pm 3.7 \mu\text{M}$; p-valor 0.062).

La relación entre nivel de estrés oxidativo y riesgo de endometriosis se exploró mediante análisis de regresión logística multivariante (**Tabla 11**). Dicho análisis, que fue secuencialmente ajustado por diversas variables, reveló una asociación estadísticamente significativa entre mayor riesgo de endometriosis y concentraciones en orina de TBARS superior a $4.23 \mu\text{M}$ [OR 3.8 (IC95% 1.0-13.9), p-valor 0.047]. Por el contrario, no se encontró una asociación significativa entre el riesgo de endometriosis y los niveles de PAT.

También se exploró la influencia del estrés oxidativo en el estadio clínico de la enfermedad. Como se observa en la **Tabla 12**, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones medias

de TBARS y PAT en función al estadio de la enfermedad, aunque las cifras de TBARS fueron superiores en el grupo de pacientes con estadios más graves ($4.1 \pm 2.8 \mu\text{M}$ en estadios I/II y $5.3 \pm 4.2 \mu\text{M}$ en estadios III/IV; p -valor 0.633). En el análisis de regresión logística multivariante (**Tabla 13**), se confirmó la falta de asociación entre los niveles de TBARS y el estadio de la enfermedad.

También se exploró la asociación entre la exposición a bisfenoles y la presencia de estrés oxidativo. Como se observa en la **Tabla 14**, los modelos de regresión lineal multivariante mostraron una asociación positiva (pero no significativa) entre las concentraciones de BPA y TBARS [$\exp(\beta)$ 1.1; IC95% 1.0-1.2; valor p 0.188] y entre las concentraciones de Σ bisfenoles y TBARS [$\exp(\beta)$ 1.1; IC95% 1.0-1.2; valor p 0.230]. La estratificación del TBARS por terciles identificó que estas asociaciones positivas fueron significativas en el tércil de mujeres con mayor exposición a Σ Bisfenoles. De forma similar, se encontró una asociación cercana a la significación entre los niveles de TBARS y el tercer tercil de BPA (**Gráfica 4**).

Finalmente, se evaluó el efecto mediador del estrés oxidativo en la relación entre la exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis y se muestra en la **Tabla 15**. Como puede observarse, la influencia de la exposición a BPA en el riesgo de endometriosis solo era observada en el grupo de mujeres con niveles mayores a $4.23 \mu\text{M}$ [OR 2.0 (IC95% 1.0-4.1)] en relación a la observada en aquellas mujeres con niveles $<1.50 \mu\text{M}$ [OR 0.9 (IC95% 0.-2.8)] y en aquellas

con niveles intermedios (1.50-4.23 μM) de TBARS [OR 1.5 (IC95% 0.7-3.5)]. Una tendencia similar se observó cuando se analizó la influencia de Σ Bisfenoles en el riesgo de endometriosis, con un riesgo elevado únicamente en el grupo de mujeres con niveles de TBARS $>4.23 \mu\text{M}$ [OR 2.2 (IC95% 1.0-4.6)].

	Control (n=89)						Casos (n=35)						p-valor				
	%≥LD	Media	DE	Percentiles			%≥LD	Media	DE	Percentiles							
				P25	P50	P75				Min	P25	P50		P75	Max		
TBARS	80,9	3,7	3,7	0,2	1,2	2,2	5,0	18,6	82,9	4,4	3,3	-0,7	1,8	4,2	7,0	15,0	0,062
PAT	98,7	1,8	0,4	0,0	1,6	2,0	2,1	2,2	100,0	1,8	0,4	0,7	1,4	2,0	2,1	2,2	0,595

TBARS: sustancias reactivas al ácido barbitúrico; PAT: poder antioxidante total; LD: límite de detección; DE: desviación típica

Tabla 10. Niveles urinarios de TBARS y SAT (µM) en la población de estudio.

TBARS	Casos (n=35)		Controles (n=89)		OR (IC95%)	p-valor	aOR ¹ (IC95%)	p-valor	aOR ² (IC95%)	p-valor	aOR ³ (IC95%)	p-valor
	n (%)	n (%)										
<LOD - 1.50	8 (22.9%)	33 (37.1%)	1,0	-	1,5 (0,9-2,1)	0,113	1,5 (0,9-2,5)	0,123	1,5 (0,9-2,6)	0,102	1,6 (1,0-2,8)	0,070
1.50 - 4.23	11 (31.4%)	30 (33.7%)	1,5 (0,5-4,3)	0,434	2,1 (0,6-7,0)	0,251	1,7 (0,5-6,1)	0,399	2,1 (0,6-7,7)	0,253	2,1 (0,6-7,7)	0,253
>4.23	16 (45.7%)	26 (29.2%)	3,5 (0,9-6,8)	0,066	3,7 (1,0-13,5)	0,047	3,6 (1,0-13,2)	0,053	3,8 (1,0-13,9)	0,047	3,8 (1,0-13,9)	0,047
PAT												
<LOD - 1.75	12 (37.5%)	24 (27.9%)	1	-	0,6 (0,1-2,3)	0,375	0,6 (0,1-2,5)	0,433	0,5 (0,1-2,4)	0,403	0,6 (0,1-2,7)	0,478
1.76 - 2.05	8 (25.0%)	28 (32.6%)	1,0 (0,4-2,8)	0,934	1,0 (0,4-2,7)	0,985	1,1 (0,4-2,9)	0,889	1,1 (0,4-2,9)	0,889	1,0 (0,4-2,8)	0,994
>2.05	12 (37.5%)	24 (27.9%)	0,6 (0,2-1,6)	0,575	0,6 (0,2-1,6)	0,295	0,6 (0,2-1,8)	0,359	0,6 (0,2-1,8)	0,359	0,6 (0,2-1,8)	0,360

¹Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL); ² Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL), edad (años) e índice de masa corporal (kg/m2); ³ Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL), edad (años), índice de masa corporal (kg/m2), paridad (nulipara/primipara/multipara) y residencia (rural o sub-urbana/urbana)

Tabla 11. Relación entre niveles de TBARS y PAT y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística multivariante

	Casos (n=35)						Estadio I/II (n=23)						Estadio III/IV (n=12)						p-valor			
	Media	DE	Min	Percentiles			Media	DE	Min	Percentiles			Media	DE	Min	Percentiles						
				P25	P50	P75				Max	P25	P50				P75	Max	P25		P50	P75	Max
TBARS	4,4	3,3	-0,7	1,8	4,2	7,0	15,0	4,1	2,8	-0,7	1,8	4,2	7,0	8,5	5,3	4,2	0,5	2,1	4,6	7,0	15,0	0,633
PAT	1,8	0,4	0,7	1,4	2,0	2,1	2,2	1,7	0,5	0,7	1,4	1,7	2,1	2,2	1,9	0,3	1,0	1,8	2,0	2,1	2,2	0,205

TBARS: sustancias reactivas al ácido barbitúrico; PAT: poder antioxidante total; DE: desviación estándar

Tabla 12. Niveles de TBARS y SAT en orina (µM) en función al estadio de endometriosis en la población de estudio.

	aOR ¹	(IC95%)		p-valor
TBARS	1,6	0,5	4,7	0,421
PAT	1,1	0,3	1,8	0,835

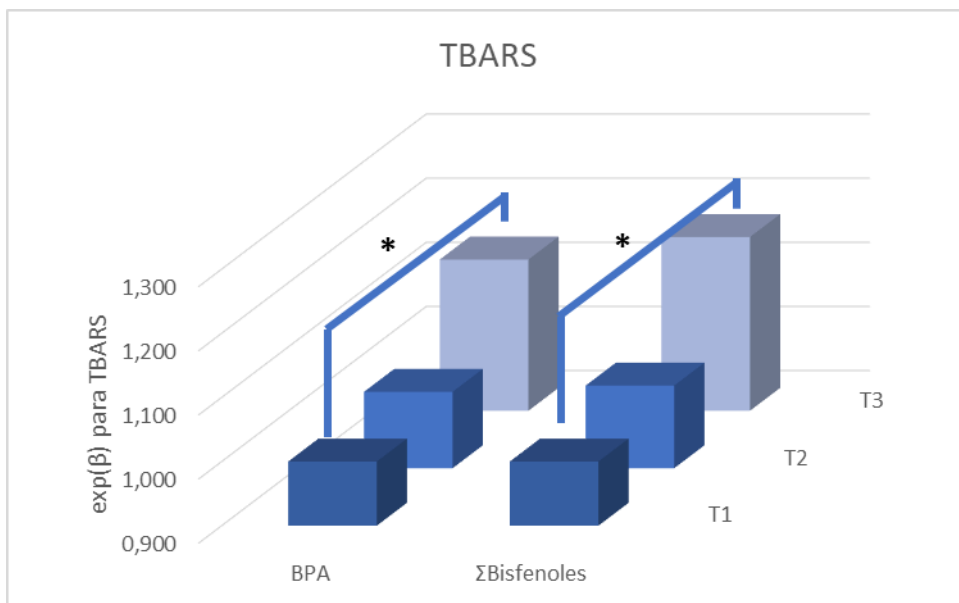
¹Ajustado por edad (años), índice de masa corporal (kg/m²), paridad (sí/no), residencia (rural/urbana) y creatinina urinaria

Tabla 13. Asociación entre los niveles de TBARS y PAT en orina y el estadio de la endometriosis en la población de estudio. Análisis de regresión logística multivariante.

Variable	TBARS					PAT				
	β	exp(β)	IC95%		p-valor	β	exp(β)	IC95%		p-valor
BPA	0,070	1,073	0,957	1,203	0,188	0,015	1,015	0,973	1,058	0,485
<i>T1</i>		1,000	-	-	-		1,000	-	-	-
<i>T2</i>		1,019	0,885	1,173	0,790		1,112	0,741	1,669	0,604
<i>T3</i>		1,136	0,987	1,307	0,076		1,074	0,728	1,584	0,717
ΣBisfenole	0,093	1,097	0,956	1,260	0,230	0,028	1,029	0,977	1,083	0,273
<i>T1</i>		1,000	-	-	-		1,000	-	-	-
<i>T2</i>		1,029	0,893	1,185	0,692		1,256	0,835	1,889	0,270
<i>T3</i>		1,171	1,013	1,353	0,033		1,115	0,751	1,656	0,586

TBARS: sustancias reactivas al ácido barbitúrico; PAT: poder antioxidante total; BPA: bisfenol A; Σ Bisfenol: sumatoria de bisfenol

Tabla 14. Relación entre niveles de estrés oxidativo y bisfenol en orina. Análisis de regresión lineal.



Gráfica 4. Representación gráfica de la relación entre niveles de TBARS por terciles y bisfenol en orina.

	OR (IC95%)	p-valor	aOR ¹ (IC95%)	p-valor	aOR ² (IC95%)	p-valor	aOR ³ (IC95%)	p-valor
TBARS [$<1.50 \mu\text{M}$]								
BPA (ng/mL)	1.4 (0.6-3.5)	0,420	1.1 (0.4-2.9)	0,845	0.9 (0.3-2.7)	0,845	0.9 (0.3-2.8)	0,915
Σbisfenoles (ng/mL)	1.3 (0.5-3.6)	0,573	0.9 (0.3-2.9)	0,915	0.7 (0.2-2.5)	0,618	0.7 (0.1-6.9)	0,876
TBARS [$1.50 - 4.23 \mu\text{M}$]								
BPA (ng/mL)	1.3 (0.7-2.6)	0,443	1.3 (0.7-2.6)	0,449	1.4 (0.7-3.0)	0,337	1.5 (0.7-3.5)	0,331
Σbisfenoles (ng/mL)	1.2 (0.6-2.4)	0,625	1.2 (0.6-2.5)	0,639	1.4 (0.6-3.1)	0,446	1.4 (0.6-3.5)	0,428
TBARS [$>4.23 \mu\text{M}$]								
BPA (ng/mL)	1.9 (1.0-3.5)	0,052	2.0 (1.0-3.8)	0,046	2.1 (1.0-4.4)	0,045	2.0 (1.0-4.1)	0,049
Σbisfenoles (ng/mL)	2.0 (1.0-3.9)	0,047	2.1 (1.0-4.2)	0,040	2.2 (1.0-4.8)	0,037	2.2 (1.0-4.6)	0,048

¹ Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL); ² Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL), edad (años) e índice de masa corporal (kg/m²); ³ Ajustado por creatinina urinaria (mg/dL), edad (años), índice de masa corporal (kg/m²), paridad (nulípara/primípara or multipara) y residencia (rural o sub-

Tabla 15. Efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre bisfenol urinario y riesgo de endometriosis. Análisis de regresión logística multivariante.

Vimentina	Estadio I/II						Estadio III/IV							
	Media	DE	Min	Percentiles			Media	DE	Min	Percentiles			Max	p-valor
				25	50	75				25	50	75		
	311,88	416,43	13,90	86,70	142,47	388,38	1222,40	222,35	28,75	143,58	203,99	406,04	735,72	0,374

Tabla 16. Niveles de vimentina (ng/g de tejido) en tejido endometriósico de mujeres con endometriosis.

5.4 Objetivo 4. Investigar la influencia de la exposición a bisfenoles en los mecanismos de adhesión celular en mujeres con endometriosis.

En la **Tabla 16** se muestran los niveles de vimentina detectados en el tejido endometriósico en mujeres con endometriosis. Como puede observarse, los valores de vimentina fueron ligeramente más altos entre las pacientes con estadio III/IV en comparación con las de estadio I/II [mediana (P25-P75) 203.99 (143.58-406.04) ng/g tejido vs. 142.47 (86.70-388.38) ng/g tejido, respectivamente], aunque las diferencias no alcanzaron la significancia estadística (p-valor = 0.374). Los resultados del análisis de regresión logística bivalente y multivalente confirmaron la falta de asociación entre el mayor estadio de la enfermedad y mayores niveles de vimentina (**Tabla 17**).

En relación a la asociación entre exposición a bisfenoles y niveles de vimentina (**Tabla 18**), se observó que los niveles de BPF se asociaron significativamente con mayores niveles de vimentina [exp(β) 3.0; IC95% 1.12-8.09; valor p 0.032]. Dicha asociación se mantuvo cercana a la significación estadística tras ajustar por edad, índice de masa corporal, residencia, paridad y creatinina [exp(β) 2.9; IC95% 0.87-9.67; valor p 0.077]. El resto de compuestos analizados no mostraron asociación con los niveles de vimentina.

Finalmente, los resultados de la asociación entre estrés oxidativo y niveles de vimentina se resumen en la **Tabla 19**. Como puede observarse, ni los niveles de TBARS ni de SAT se asociaron con los niveles de vimentina en las pacientes con endometriosis.

Vimentina	Bivariante				Ajustado ¹			
	OR	IC 95%	p-valor	aOR	IC 95%	p-valor		
	1,22	0,48 3,14	0,676	1,32	0,44 3,97	0,619		

¹ Ajustado por edad, índice de masa corporal, residencia y paridad

Tabla 17. Asociación entre estadio de la endometriosis y los niveles de vimentina. Análisis de regresión logística.

	Bivariante					Ajustado ¹				
	β	exp(β)	IC 95%	p-valor	β	exp(β)	IC 95%	p-valor		
BPA	-0,01	0,99	0,31 3,14	0,988	0,16	1,17	0,27 5,03	0,817		
BPS	0,18	1,20	0,12 12,01	0,867	0,43	1,54	0,07 32,04	0,759		
BPF	1,10	3,00	1,12 8,09	0,032	1,07	2,90	0,87 9,67	0,077		
Σ Bisfenoles	0,04	1,05	0,32 3,46	0,938	0,22	1,25	0,28 5,63	0,751		

¹ Ajustado por edad, índice de masa corporal, residencia, paridad y creatinina

Tabla 18. Asociación entre exposición a bisfenol y niveles de vimentina. Análisis de regresión lineal.

	Bivariante					Ajustado ¹				
	β	exp(β)	IC 95%	p-valor	β	exp(β)	IC 95%	p-valor		
TBARS	0,25	1,28	0,59 2,79	0,503	0,58	1,79	0,48 6,67	0,341		
PAT	-0,06	0,94	0,08 10,76	0,956	1,24	3,44	0,05 15,02	0,525		

¹ Ajustado por edad, índice de masa corporal, residencia, paridad y creatinina

Tabla 19. Asociación entre estrés oxidativo y niveles de vimentina. Análisis de regresión lineal.

06

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis doctoral ponen de manifiesto el papel crucial que juega la exposición inadvertida a bisfenoles en el riesgo de endometriosis. De hecho, esta tesis ha revelado que el riesgo de endometriosis aumenta con la exposición a bisfenoles, mostrando una tendencia en U-invertida. Además, se ha observado que la exposición a estas sustancias está asociada con un mayor nivel de daño oxidativo a lípidos, especialmente entre aquellas que presentaban mayor exposición. Más aún, hemos encontrado que el nivel de daño oxidativo a lípidos se asoció con un mayor riesgo de endometriosis. En conjunto, los análisis estratificados por nivel de daño oxidativo a lípidos revelaron que la asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis sólo mostraba significación entre el grupo de mujeres con mayores niveles de estrés oxidativo, lo que demuestra el relevante papel mediador del estrés oxidativo en el impacto que la exposición inadvertida a bisfenoles tiene en la patogénesis de la endometriosis.

Como se mencionó en la introducción, diversos trabajos han demostrado la capacidad disruptora endocrina del BPA, BPF y BPS en las últimas décadas. De hecho, un número cada vez más elevado de estudios han demostrado la posible relación entre su actividad xenoestrogénica y distintas alteraciones endocrino-metabólicas en la edad adulta, entre las que se incluyen trastornos hepáticos,

tiroideos (Vom Saal & Myers, 2008), obesidad (Hugo et al., 2008), resistencia a la insulina y diabetes (Provvisiero et al., 2016). La endometriosis ha sido otra de las enfermedades que han sido relacionadas con la exposición a BPA. Se reconoce que la etiología de la endometriosis es multifactorial, ya que implica factores anatómicos, hormonales, inmunológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales (Gassman, 2017), pero la gran mayoría de profesionales coinciden en que los estrógenos juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad. Los estrógenos regulan los principales procesos patológicos de la endometriosis, incluidos los inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, antiapoptóticos y mecanismos moleculares que promueven la persistencia y la progresión de las lesiones endometriósicas (Kitawaki et al., 2002). Dado que el estrógeno es el conductor de la enfermedad, es plausible que el riesgo de endometriosis podría verse afectada por la exposición a disruptores endocrinos como el BPA. En torno a esta hipótesis algunos grupos de investigación han analizado la contribución de la exposición a BPA en pacientes con endometriosis (Buck Louis et al., 2013; Cobellis et al., 2009; Itoh et al., 2007; Moreira Fernandez et al., 2019; B. Rashidi et al., 2017; Simonelli et al., 2017; Upson et al., 2014) aunque con resultados inconsistentes (Wen et al., 2020) (**Tabla 20**).

En este sentido, nuestros datos están en concordancia con los obtenidos en estudios previos como es el caso del estudio de Rashidi et al. (2017), que describieron una OR de 1.7 (IC 95%: 1.4-2.2) para

Estudios	Diseño de estudio	Tamaño muestral	País	Diagnóstico endometriosis	Recogida de muestra prequirúrgica	Muestra biológica	Análisis bisfenol	Hallazgos principales	Análisis	Covariables
<i>Estudio actual</i>	Caso-control	35/89	España	Laparoscopia	Sí	Primera orina matutina	BPA, BPF, BPS	Riesgo en forma de U invertida para el BPA y 2BPs	Regresión logística	Edad, IMC, nivel educacional, residencia, tabaquismo, paridad
<i>Moreira-Fernandez et al., 2019</i>	Caso-control	30/22	Brazil	Laparoscopia	No indicado	Orina	BPA	No asociación	¿?	No está ajustado
<i>Rashidi et al., 2017</i>	Caso-control	50/50	Iran	Ecografía vaginal		Primera orina matutina	BPA	Mayor riesgo para BPA	Regresión logística	Edad, IMC, nivel educacional, paridad
<i>Simonelli et al., 2017</i>	Caso-control	68/60	Italia	Laparoscopia	Sí	Orina	BPA	Mayor riesgo para BPA	Test U Mann-Whitney	No está ajustado
<i>Upson et al., 2014</i>	Caso-control (basepoblacional)	143/287	USA	Laparoscopia	No	Orina sin ayunas	BPA	No hay asociación con la endometriosis total. Riesgo en forma de U invertida para BPA (endometriosis pélvica no ovárica)	Regresión logística	Edad, año de referencia, creatinina urinaria, nivel educacional, consumo de alcohol, tabaquismo, raza
<i>Buck-Louis et al., 2013</i>	Caso-control	190/283	USA	Laparoscopia/MI	Antes del diagnóstico	Orina	BPA	No asociación	Regresión logística	Edad, IMC, creatinina
<i>Cobellis et al., 2009</i>	Caso-control	58/11	Italia	Laparoscopia	-	Suero	BPA, BPB	Alguna asociación explorada	-	-
<i>Itoh et al., 2007</i>	Transversal	166	Japón	Laparoscopia	Sí	Primera orina matutina	BPA	No asociación entre BPA and estadio de endometriosis	Test Wilcoxon	Creatinina

Tabla 20. Resumen de artículos publicados a cerca de la relación entre exposición a BPA y el riesgo de endometriosis en humanos.

la asociación entre las concentraciones de BPA en la orina y el riesgo de endometriosis tras ajustar por edad, IMC, paridad y educación, aunque no se incluyó la creatinina urinaria como covariable. Simonelli et al. (2017) también informaron de la asociación entre la exposición y la endometriosis, aunque estos análisis no fueron ajustados por posible variables confusoras. Esta asociación también está respaldada por estudios en ratones, en los que relacionan la exposición a los bisfenoles en la edad adulta con un mayor crecimiento de la lesión de endometriosis y el número de ovocitos atresicos, la interrupción de la vía esteroideogénica ovárica, un aumento de la fibrosis

periglandular y la regulación al alza de las enzimas de remodelación de la matriz (Jones et al., 2018; Kendziorski & Belcher, 2015). De forma similar, otro estudio *in vivo* ha mostrado que la exposición prenatal a bisfenoles producía un fenotipo endometriósico (Signorile et al., 2010).

En conjunto, los resultados de esta tesis doctoral y estos hallazgos *in vivo* sugieren que la exposición al BPA puede estar relacionada no sólo con el desarrollo sino también con la progresión de la endometriosis. Itoh et al. (2007) encontró que las concentraciones urinarias de BPA eran más elevadas en mujeres con endometriosis grado II/IV aunque sin resultados significativos. De forma similar, un estudio de base poblacional llevado a cabo en EEUU encontró una asociación en forma de U invertida entre la exposición a BPA y la presencia de endometriosis pélvica no ovárica (Upson et al., 2014). En nuestro estudio, encontramos que los niveles tanto de Σ bisfenoles como de BPA y BPF fueron mayores en mujeres con endometriosis en estadio III/IV, aunque estas diferencias no fueron significativas y no se encontró asociación con el estadio de la enfermedad, excepto para la exposición a BPF [OR 2.7 (IC95% 1.1-7.0) p-valor 0.035]. Esto puede ser debido al tamaño pequeño de los subgrupos.

Por el contrario, otros autores no encontraron ninguna asociación entre la exposición a BPA y el riesgo de endometriosis (Buck Louis et al., 2013; Itoh et al., 2007; Moreira Fernandez et al., 2019). En este

sentido, además de las diferencias geográficas entre estudios, lo que puede implicar magnitudes de exposición a bisfenoles diferentes, las discrepancias observadas entre los estudios pueden atribuirse a las diferencias en los criterios de selección de las participantes o del momento en que se recogieron las muestras. En nuestro estudio, la presencia de endometriosis en los casos y su ausencia en los controles fue confirmada mediante cirugía e histológicamente, y se tomaron muestras en ayunas antes de la intervención, mientras que en otros estudios los controles no fueron sometidos a cirugía, por lo que la confirmación de ausencia de endometriosis se realizó en base a los síntomas. De forma similar, las precauciones y pautas que deben seguir en las horas previas a una cirugía hacen que la comparabilidad entre casos y controles sea mucho mayor cuando las muestras de ambos grupos son recogidas en las mismas circunstancias. En este sentido, dado que las concentraciones internas de los bisfenoles presentan grandes fluctuaciones en relación a las actividades realizadas en las horas previas a la recolección de la muestra, cuando los casos son sometidos a cirugía, pero los controles no, hace que las actividades realizadas entre casos y controles en las horas previas sea muy diferente, afectando a los niveles reportados de BPA en ellas. En este sentido, y a diferencia del resto, casos y controles siguieron unas pautas similares en relación a la ingesta de alimentos o al uso de productos de higiene personal, al ser ambos grupos mujeres ingresadas previa a una intervención, con los mismos cuidados preoperatorios, y por tanto disminuyendo

dichas diferencias que han podido estar presentes en otros estudios que no usan población hospitalaria.

La hipótesis de que la exposición a bisfenoles pueda incrementar el riesgo de endometriosis es biológicamente plausible. Sin embargo, los mecanismos de acción del BPA en relación a la patogénesis de la endometriosis son ampliamente desconocidos. En este sentido, la unión del BPA a los receptores estrogénicos y la activación de éstos es uno de los mecanismos moleculares más frecuentemente reportados como posible mecanismo de acción del BPA en la endometriosis. En este sentido, se ha observado que ER α interviene principalmente en la proliferación dependiente de estrógenos en endometrio uterino, y ER β en células estromales de endometriomas ováricos, existiendo una sobreexpresión de ER β en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, comparadas con mujeres sin enfermedad, lo que podría contribuir a la patogénesis de la endometriosis (Juhasz-Böss et al., 2011). Además, la sobreexpresión de ER β parece inhibir la expresión de ER α directamente al unirse a regiones promotoras de ER α , mientras que, por otro lado, ER β podría interactuar con complejos apoptóticos celulares para inhibir la apoptosis inducida por TNF- α . ER β también puede interactuar con componentes inflamatorios del citoplasma celular para regular al alza la expresión de IL-1 β y mejorar las propiedades de adhesión y proliferación celular (W. Xue et al., 2021). En el caso concreto de los bisfenoles, se ha demostrado que la unión del BPA a estos receptores estrogénicos conlleva el reclutamiento de coactivadores

o correpresores diferentes al que provoca la unión del estradiol y, como consecuencia, la actividad regulatoria que ejerce BPA en la expresión génica podría ser significativamente distinta a la que ocasiona el estradiol (Acconcia et al. 2015). De hecho, se han observado patrones de expresión génica distintos cuando el útero era expuesto a estradiol o BPA en un estudio en ratas (Hong et al., 2006). W. Xue et al. (2021) exploraron los efectos de la exposición al BPA en el desarrollo de la endometriosis desde la perspectiva de la regulación de la expresión de ER β en el endometrio eutópico a través de la vía epigenética relacionada con H3K4me3 en un modelo de ratón. Los resultados mostraron que el BPA promovía la sobreexpresión de ER β en el endometrio eutópico de ratón y estimulaba el crecimiento de la lesión endometriode. Este hecho fue debido a que BPA regulaba positivamente la expresión de WDR5 a través de la vía de señalización PI3K/mTOR mediada por el receptor GPER, a la vez que mejoraba la interacción entre WDR5 y TET2 aumentando los niveles de H3K4me3 (W. Xue et al., 2021).

Como se ha ido desarrollando a lo largo de este trabajo, además de la implicación de los estrógenos, en el que la inflamación y el estrés oxidativo pueden ser factores desencadenantes de la endometriosis, la cual a su vez favorece el establecimiento de un microambiente inflamatorio y oxidativo, que puede, además, promover la evolución de la enfermedad (Upson et al., 2014). Por ejemplo, se ha sugerido que el estrés oxidativo puede aumentar el crecimiento y la adhesión de las células endometriales en la cavidad peritoneal, favoreciendo

la endometriosis y la infertilidad (Amreen et al., 2019). Además, varios estudios han mostrado mayores niveles de estrés oxidativo en las pacientes con endometriosis en relación a los controles sanos [revisado en (Carvalho et al., 2012)]. En esta misma línea, los resultados de esta tesis doctoral indican que mayores niveles de daño oxidativo a lípidos se asocia con mayor riesgo de endometriosis. Entre los biomarcadores de estrés oxidativo, se seleccionó el TBARS para el presente estudio porque es un buen proxy del estado oxidativo y es un evento relativamente temprano, dado que los productos finales poseen propiedades reactivas que continúan causando daño oxidativo a las macromoléculas (Tsikas, 2017). Curiosamente, sólo observamos una asociación significativa entre los bisfenoles y la endometriosis en el subconjunto de mujeres que se encontraban en el tertil más alto de TBARS.

En línea con lo anterior, recientemente se ha observado que la exposición al BPA puede estar asociada con el daño oxidativo sistémico de macromoléculas como los lípidos y los ácidos nucleicos (Ferguson et al., 2016; J. H. Kim & Hong, 2017) y con la alteración de la actividad de las enzimas antioxidantes en tejidos específicos (Artacho-Cordón et al., 2019). Los hallazgos de esta tesis doctoral están en concordancia con estos estudios previos, al demostrar que aquellas mujeres con mayor exposición a BPA mostraron un mayor nivel de daño oxidativo a lípidos. A este respecto, un reciente estudio *in vitro* sugirió que la inducción del estrés oxidativo por el BPA podría estar mediada por el ER α en las células endometriales,

aunque no se ha dilucidado del todo si esta acción sería conjunta o independiente de la propiedad disruptora endocrina del BPA (Y. J. Cho et al., 2018).

Por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que el estrés oxidativo podría explicar, al menos en parte la asociación entre la exposición al bisfenol y el aumento del riesgo de endometriosis. Así, se observó que la exposición de células endometriales a BPA puede inducir significativamente la producción de ROS y óxido nítrico, incrementar la expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), y de genes que codifican citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6 y IL-1 β , así como la disminución de enzimas antioxidantes, lo que desencadenaría un daño oxidativo de las macromoléculas del tejido. Además, en estudios *in vitro* se observó que niveles relevantes de BPA aumentaban la expresión de eNOS fosforilado en las células endoteliales, otorgando efectos angiogénicos directos a dichas células (Y.J. Cho et al. 2018). Estos mismos autores identificaron, además, que las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) podrían ser una de las vías por la cual BPA puede contribuir como factor etiológico en la endometriosis (Y. J. Cho et al., 2018). MAPK son un grupo de proteína quinasas que desempeñan un papel esencial en la transducción de distintas señales, entre ellas inflamatorias, al modular la transcripción de genes en el núcleo en respuesta a cambios en el entorno celular. Por lo tanto, controlan muchas

funciones celulares, incluida la transcripción de genes, la biosíntesis de proteínas, la proliferación, la diferenciación celular, la tasa de metabolismo, apoptosis, migración o interacción celular, entre otras (Cuenda, 2018). Por tanto, BPA puede alterar el fenotipo normal de células del estroma endometrial e incrementa las propiedades angiogénicas de estas. En consonancia con estos estudios, detectamos un efecto mediador del daño oxidativo a lípidos en la asociación entre exposición a bisfenoles y el riesgo de endometriosis, sugiriendo que el BPA, a través de un efecto pro-oxidante (además del efecto xenoestrogénico) puede incrementar el riesgo de endometriosis en mujeres en edad fértil.

En relación a la importancia de los mecanismos de adhesión celular en la endometriosis, se ha descrito a lo largo de esta tesis doctoral que la transición epitelio-mesénquima es un proceso que se ha observado en modelos in vivo de endometriosis y en estudios llevados a cabo en humanos, en estrecha relación con la capacidad invasiva de las células endometriósicas (Konrad et al., 2020). De esta forma, se ha descrito que la adquisición de un fenotipo mesenquimal, caracterizado por una pérdida de proteínas de unión célula-célula (como es el caso de la E-cadherina) o un aumento de marcadores mesenquimales (como es el caso de la vimentina), es un mecanismo necesario para adquirir la capacidad invasiva observada en casos avanzados de endometriosis (Y. M. Yang & Yang, 2017). Los resultados de esta tesis doctoral sugieren la presencia de un

fenotipo mesenquimal (es decir, mayores niveles de vimentina) en relación con una progresión de la enfermedad, al encontrar niveles más elevados en casos más avanzados, en línea con estudios previos que han demostrado la importancia de este mecanismo en el desarrollo y progresión de esta patología (M. Chen et al., 2020). Además, los resultados de esta tesis doctoral indican que la exposición a BPF podría suponer un factor de riesgo para desarrollar este fenotipo mesenquimal. Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, se trata de la primera evidencia reportada en endometriosis sobre la influencia que tiene la exposición a bisfenoles en el desarrollo de este fenotipo mesenquimal en pacientes con endometriosis, aunque algunos estudios previos llevados a cabo en otras patologías han observado patrones similares en relación a la asociación entre exposición a bisfenoles y marcadores mesenquimales (Y.-S. Kim et al., 2015; H.-M. Lee et al., 2017; Ryszawy et al., 2020; S. Xiong et al., 2017; Zhai et al., 2016). Aunque los mecanismos que subyacen a esta asociación entre disrupción endocrina y fenotipo mesenquimal no son bien conocidos, estudios recientes han observado la importancia del balance de estrógenos en ese mecanismo en el contexto de la endometriosis (He et al., 2020). Estos autores observaron que la alteración en el patrón de expresión de determinados ARN circulares podrían estar involucrados en este proceso. En modelos *in vitro* de distintas patologías hormono-dependientes diversos autores también han observado que BPA es capaz de inducir esta

TEM a través de rutas dependientes de estrógenos (Y.-S. Kim et al., 2015), destacando el papel que juegan la ruta mediada por SNAIL-1 (Ryszawy et al., 2020; Zhai et al., 2016) y NF- κ B (S. Xiong et al., 2017).

En conjunto, los resultados de esta tesis doctoral indican que exposición inadvertida a los bisfenoles (BPA y sustitutos) puede aumentar el riesgo de endometriosis en mujeres en edad fértil y sugieren un posible papel del estrés oxidativo en los efectos endocrinos del BPA en estas mujeres. Sin embargo, la novedad de los resultados obtenidos justifica la realización de nuevos estudios que corroboren estos hallazgos preliminares sobre el papel del estrés oxidativo como mediador en el aumento del riesgo de endometriosis atribuible a la exposición al bisfenol.

07

**LIMITACIONES Y
FORTALEZAS**

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

7.1 Limitaciones

- La principal limitación de este estudio es el tamaño limitado de la muestra, lo que reduce la potencia estadística. No obstante, se observaron asociaciones estadísticamente significativas, incluso después de ajustar el modelo por numerosos factores de confusión.
- Por otro lado, no podemos descartar que las asociaciones encontradas con sustancias químicas individuales sean un reflejo de la exposición a otros contaminantes no medidos con propiedades fisicoquímicas similares o incluso a mezclas de contaminantes que ejercen un efecto combinado.
- Además, al igual que en investigaciones anteriores sobre el BPA y el riesgo de endometriosis, el uso de muestras de orina puntuales dificulta la caracterización precisa de la magnitud de la exposición al BPA. Sin embargo, a diferencia de algunos autores, las muestras de orina de todos los participantes (casos y controles) se recogieron en condiciones de ayuno inmediatamente antes de la cirugía, mejorando la comparabilidad de la magnitud de la exposición al bisfenol entre los grupos y reduciendo el posible sesgo relacionado con las variabilidades intra e interdiarias en los niveles de exposición al BPA.

- Nuestros resultados también podrían estar limitados por la recogida de muestras de orina en momentos diferentes del ciclo menstrual de las mujeres, aunque pruebas recientes sugieren que no hay relación entre la fase del ciclo menstrual y las concentraciones de BPA urinario (Nepomnaschy et al., 2009).

7.2 Fortalezas

- Se ha llevado a cabo la confirmación visual e histológica de la presencia de endometriosis en los casos y su ausencia en los controles, como ya se ha señalado, lo que reduce el posible sesgo de selección que puede haber afectado a algunos estudios anteriores.
- Además, proporcionamos una visión más representativa de la exposición de las mujeres a bisfenol al evaluar por primera vez su exposición a los análogos del BPA como son el BPS y el BPF.
- También ofrecemos nuevas pruebas de un papel mediador de la peroxidación lipídica, mejorando nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen al efecto de los bisfenoles en el desarrollo de la endometriosis.

08

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En la población de estudio, el BPA ha sido el compuesto más frecuentemente detectado, con niveles detectables en el 100% de los casos y en el 88.5% de los controles. Además, se identificaron niveles más elevados en mujeres con endometriosis, aunque no se obtuvo significación estadística. Residir en medios urbanos incrementa el riesgo de exposición a BPA, en cambio, la ingesta de fruta al menos 2 veces en semana, disminuye el riesgo de exposición a BPA. La ingesta semanal de mantequilla y huevos, así como el uso de maquillaje también incrementan el riesgo de exposición a BPA, aunque estos factores no alcanzaron la significancia estadística.
2. La exposición a bisfenoles incrementa 1.5 veces el riesgo de desarrollar endometriosis, describiendo una tendencia en U invertida. La exposición a BPF y BPS no se observó relación con el riesgo de endometriosis. Según el estadio clínico de la enfermedad, las mujeres con endometriosis en estadios avanzados (III/IV) mostraron mayor exposición a BPA, aunque sin significación estadística. Sin embargo, las mujeres con endometriosis en estadios avanzados se encontraron más expuestas a BPF que aquellas con estadios iniciales (con valores muy próximos a la significación estadística).

3. Las pacientes con endometriosis presentan mayores niveles de estrés oxidativo, aunque con una diferencia marginal. Niveles elevados de peroxidación lipídica en orina se asociaron con 3.8 veces más riesgo de endometriosis. Aunque no se encontró asociación entre los niveles de estrés oxidativo y el estadio de la enfermedad, las pacientes con endometriosis en estadios III/IV presentaban niveles urinarios de peroxidación lipídica más altos. Las concentraciones en orina de bisfenoles se asociaron con mayores niveles de peroxidación lipídica. Finalmente, los resultados indican la existencia de un efecto mediador del estrés oxidativo en la asociación entre exposición a bisfenoles y riesgo de endometriosis al encontrar que la asociación solo se observaba entre aquellas pacientes con mayores niveles de peroxidación lipídica.

4. Aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, las mujeres con endometriosis con un mayor estadio clínico de la enfermedad presentan un mayor nivel de vimentina, compatible con un mayor grado de transformación en un fenotipo mesenquimal. Los niveles de BPF se relacionan con una inducción de este proceso, indicando que la exposición a bisfenoles, a través de rutas de señalización mediadas por receptores de estrógenos, podría estar favoreciendo la capacidad invasiva de las células endometriósicas.

09

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- Acconcia, F., Pallottini, V., & Marino, M. (2015). Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose-Response*, 13(4), 155932581561058. <https://doi.org/10.1177/1559325815610582>
- Adamson, G. D. (2011). Endometriosis classification: an update. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 23(4), 213–220. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328348a3ba>
- Adamson, G. D., & Pasta, D. J. (2010). Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1609–1615. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>
- Al-Fozan, H., & Tulandi, T. (2003). Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstetrics and Gynecology*, 101(1), 164–166. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02446-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02446-8)
- Almeida, S., Raposo, A., Almeida-González, M., & Carrascosa, C. (2018). Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(6), 1503–1517. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12388>
- Álvarez-Salvago, F., Lara-Ramos, A., Cantarero-Villanueva, I., Mazheika, M., Mundo-López, A., Galiano-Castillo, N., Fernández-Lao, C., Arroyo-Morales, M., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2020). Chronic Fatigue, Physical Impairments and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), 3610. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>
- Amreen, S., Kumar, P., Gupta, P., & Rao, P. (2019). Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 12(1), 40–46. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_27_17
- Anaf, V., Simon, P., El Nakadi, I., Fayt, I., Simonart, T., Buxant, F., & Noel, J.-C. (2002). Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Human Reproduction*, 17(7), 1895–1900. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1895>
- Arafah, M., Rashid, S., & Akhtar, M. (2021). Endometriosis: A Comprehensive Review. *Advances in Anatomic Pathology*, 28(1), 30–43. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000288>

- Arrieta Bretón, S., López Carrasco, A., Hernández Gutiérrez, A., Rodríguez González, R., & de Santiago García, J. (2013). Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a report of three cases. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 171(1), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.022>
- Artacho-Cordón, F., Fernández, M. F., Frederiksen, H., Iribarne-Durán, L. M., Jiménez-Díaz, I., Vela-Soria, F., Andersson, A. M., Martín-Olmedo, P., Peinado, F. M., Olea, N., & Arrebola, J. P. (2018). Environmental phenols and parabens in adipose tissue from hospitalized adults in Southern Spain. *Environment International*, 119, 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.052>
- Artacho-Cordón, F., Ríos-Arrabal, S., León, J., Frederiksen, H., Sáenz, J. M., Martín-Olmedo, P., Fernández, M. F., Olea, N., & Arrebola, J. P. (2019). Adipose tissue concentrations of non-persistent environmental phenols and local redox balance in adults from Southern Spain. *Environment International*, 133(Pt A), 105118. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105118>
- Attia, G. R., Zeitoun, K., Edwards, D., Johns, A., Carr, B. R., & Bulun, S. E. (2000). Progesterone Receptor Isoform A But Not B Is Expressed in Endometriosis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(8), 2897–2902. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6739>
- Augoulea, A., Alexandrou, A., Creatsa, M., Vrachnis, N., & Lambrinoudaki, I. (2012). Pathogenesis of endometriosis: The role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(1), 99–103. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2357-8>
- Augoulea, Areti, Mastorakos, G., Lambrinoudaki, I., Christodoulakos, G., & Creatsas, G. (2009). The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. In *Gynecological Endocrinology* (Vol. 25, Issue 2, pp. 75–81). Gynecol Endocrinol. <https://doi.org/10.1080/09513590802485012>
- Barbe, A. M., Berbets, A. M., Davydenko, I. S., Koval, H. D., Yuzko, V. O., & Yuzko, O. M. (2020). Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *Journal of Medicine and Life*, 13(3), 314–320. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0117>
- Barcena de Arellano, M. L., Arnold, J., Vercellino, F., Chiantera, V., Schneider, A., & Mechsner, S. (2011). Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1123–1126. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.023>

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

- Barnhart, K., Dunsmoor-Su, R., & Coutifaris, C. (2002). Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 77(6), 1148–1155. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03112-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03112-6)
- Belaisch, J., Audebert, A., Brosens, I. S., Canis, M., Leroy, J. L., & Tran, D. (1999). Physiopatologie de l'endometriose. En: L'endometriose. In *Masson (Ed)* (pp. 13–24).
- Benagiano, G., & Brosens, I. (1991). The history of endometriosis: identifying the disease. *Human Reproduction*, 6(7), 963. <http://humrep.oxfordjournals.org/>
- Benagiano, Giuseppe, & Brosens, I. (2011). Who identified endometriosis? *Fertility and Sterility*, 95(1), 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.027>
- Benagiano, Giuseppe, Brosens, I., & Lippi, D. (2014). The History of Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 78(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000358919>
- Berlanda, N., Vercellini, P., Carmignani, L., Aimi, G., Amicarelli, F., & Fedele, L. (2009). Ureteral and Vesical Endometriosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 64(12), 830–842. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181c4bc3a>
- Bertoli, S., Leone, A., & Battezzati, A. (2015). Human bisphenol a exposure and the “diabetes phenotype.” *Dose-Response*, 13(3). <https://doi.org/10.1177/1559325815599173>
- Bischoff, F., & Simpson, J. L. (2004). Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(2), 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.01.004>
- Bonte, H., Chapron, C., Vieira, M., Fauconnier, A., Barakat, H., Fritel, X., Vacher-Lavenu, M.-C., & Dubuisson, J.-B. (2002). Histologic Appearance of Endometriosis Infiltrating Uterosacral Ligaments in Women with Painful Symptoms. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 9(4), 519–524. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60530-0](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60530-0)
- Bourdel, N., Chauvet, P., Billone, V., Douridas, G., Fauconnier, A., Gerbaud, L., & Canis, M. (2019). Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLOS ONE*, 14(1), e0208464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208464>
- Bromer, J. G., Zhou, Y., Taylor, M. B., Doherty, L., & Taylor, H. S. (2010). Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *The FASEB*

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Journal, 24(7), 2273–2280. <https://doi.org/10.1096/fj.09-140533>

Brosens, J.J., Hodgetts, A., Feroze-Zaidi, F., Sherwin, J., Fusi, L., Salker, M., Higham, J., Rose, G., Kajihara, T., Young, S., Lessey, B., Henriot, P., Langford, P., & Fazleabas, A. (2010). Proteomic Analysis of Endometrium From Fertile and Infertile Patients Suggests a Role for Apolipoprotein A-I in Embryo Implantation Failure and Endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 16(4), 273–285. <https://doi.org/10.1093/MOLEHR/GAP108>

Brunty, S., & Santanam, N. (2019). Current assessment of the (dys)function of macrophages in endometriosis and its associated pain. *Annals of Translational Medicine*, 7(S8), S381–S381. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.119>

Buck Louis, G. M., Peterson, C. M., Chen, Z., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., Varner, M. W., Kennedy, A., Giudice, L., Fujimoto, V. Y., Sun, L., Wang, L., Guo, Y., & Kannan, K. (2013). Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertility and Sterility*, 100(1), 162-169.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.026>

Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(8), 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>

Bulun, S. E. (2009). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 360(3), 268–279. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804690>

Bulun, S. E., Monsivais, D., Kakinuma, T., Furukawa, Y., Bernardi, L., Pavone, M. E., & Dyson, M. (2015). Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33(3), 220–224. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554053>

Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>

Burney, R. O., Talbi, S., Hamilton, A. E., Kim, C. V., Nyegaard, M., Nezhat, C. R., Lessey, B. A., & Giudice, L. C. (2007). Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148(8), 3814–3826. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1692>

Buttram, V. C. (1987). Classification of endometriosis. *Contributions to Gynecology and Obstetrics*, 16, 73–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3691107>

Cahill, D. J., Wardle, P. G., Maile, L. A., Harlow, C. R., & Hull, M. G. R. (1997).

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 14(10), 554–557. <https://doi.org/10.1023/A:1022568331845>

Cai, X., Shen, M., Liu, X., & Guo, S.-W. (2018). Reduced Expression of Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit e and Its Possible Involvement in the Epithelial–Mesenchymal Transition in Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 25(1), 102–109. <https://doi.org/10.1177/1933719117702248>

Campbell, I. G., & Thomas, E. J. (2001). Endometriosis: Candidate genes. *Human Reproduction Update*, 7(1), 15–20. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.15>

Canis, M., Donnez, J. G., Guzick, D. S., Halme, J. K., Rock, J. A., Schenken, R. S., & Vernon, M. W. (1997). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility*, 67(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81391-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81391-X)

Carneiro, M. M., Costa, L. M. P., & Ávila, I. de. (2017). To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assisted Reproduction*, 21(2), 120–125. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170027>

Carrera, M., Domínguez, J., Pérez Milán, F., Gris, J., Caballero, M., Álvarez, C., Puente, J., Segura, C., Ricciarelli, E., Iniesta, S., Muñoz, T., & Gracia-Velasco, J. (2018). *Manejo de la paciente con Endometriosis durante la Edad Fértil. Guía práctica Clínica Basada en la Evidencia 2018*. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Carvalho, L. F. P., Samadder, A. N., Agarwal, A., Fernandes, L. F. C., & Abrão, M. S. (2012). Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(4), 1033–1040. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2439-7>

Ceccaroni, M., Clarizia, R., Cosma, S., Pesci, A., Pontrelli, G., & Minelli, L. (2011). Cyclic sciatica in a patient with deep monolateral endometriosis infiltrating the right sciatic nerve. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 24(7), 474–478. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31820fc53b>

Chamié, L. P., Blasbalg, R., Pereira, R. M. A., Warmbrand, G., & Serafini, P. C. (2011). Findings of Pelvic Endometriosis at Transvaginal US, MR Imaging, and Laparoscopy. *RadioGraphics*, 31(4), E77–E100. <https://doi.org/10.1148/rg.314105193>

Chapron, C., Chopin, N., Borghese, B., Foulot, H., Dousset, B., Vacher-Lavenu, M. C., Vieira, M., Hasan, W., & Bricou, A. (2006). Deeply infiltrating endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomical

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

distribution. *Human Reproduction*, 21(7), 1839–1845.

<https://doi.org/10.1093/humrep/del079>

- Chen, M., Zhou, Y., Xu, H., Hill, C., Ewing, R. M., He, D., Zhang, X., & Wang, Y. (2020). Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Scientific Reports*, 10(1), 8442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65606-9>
- Chen, W., Duan, P., Tang, S., Huang, W. T., Quan, C., Qi, S. Q., & Yang, K. D. (2017). Effects of bisphenol A on the expression of N-cadherin, Vimentin and FSHR in rat Sertoli cells. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 35(2), 101–105. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.02.005>
- Cho, S. H., Oh, Y. J., Nam, A., Kim, H. Y., Park, J. H., Kim, J. H., Park, K. H., Cho, D. J., & Lee, B. S. (2007). Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 58(6), 497–504. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00535.x>
- Cho, Y. J., Park, S. Bin, Park, J. W., Oh, S. R., & Han, M. (2018). Bisphenol A modulates inflammation and proliferation pathway in human endometrial stromal cells by inducing oxidative stress. *Reproductive Toxicology*, 81(March), 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.016>
- Cobellis, L., Colacurci, N., Trabucco, E., Carpentiero, C., & Grumetto, L. (2009). Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, 23(11), 1186–1190. <https://doi.org/10.1002/bmc.1241>
- Cornillie, F. J., Oosterlynck, D., Lauweryns, J. M., & Koninckx, P. R. (1990). Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertility and Sterility*, 53(6), 978–983. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53570-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53570-5)
- Cuenda, A. (2018). Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) in Cancer. In *Reference Module in Biomedical Sciences* (pp. 472–480). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64980-2>
- Da Broi, M. G., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(3), 273–280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., & Van Der Kraak, G. (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

WHO publication No. WHO/PCS/EDC/02.2, 180.

<http://ci.nii.ac.jp/naid/10027420369/en/>

Di Carlo, C., Bonifacio, M., Tommaselli, G. A., Bifulco, G., Guerra, G., & Nappi, C. (2009). Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertility and Sterility*, *91*(6), 2315–2323.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.079>

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, *30*(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>

Dmowski, W. P., & Radwanska, E. (1984). Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *63*(s123), 29–33.

<https://doi.org/10.3109/00016348409156978>

Dodds, E. C., & Lawson, W. (1936). Synthetic strogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus. *Nature*, *137*(3476), 996–996.

<https://doi.org/10.1038/137996a0>

Donnez, J., Binda, M. M., Donnez, O., & Dolmans, M. M. (2016). Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and Sterility*, *106*(5), 1011–1017.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075>

Donnez, J., Donnez, O., Orellana, R., Binda, M. M., & Dolmans, M. M. (2016). Endometriosis and infertility. In *Panminerva Medica* (Vol. 58, Issue 2, pp. 143–150). Edizioni Minerva Medica.

Donnez, J., Van Langendonck, A., Casanas-Roux, F., Van Gossum, J.-P., Pirard, C., Jadoul, P., Squifflet, J., & Smets, M. (2002). Current Thinking on the Pathogenesis of Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *54*(Suppl. 1), 52–62. <https://doi.org/10.1159/000066295>

Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., & Nelen, W. (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis †. *Human Reproduction*, *29*(3), 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>

ECHA. (2008). *European Union Risk Assessment Report*.

<https://doi.org/10.2788/40195>

ECHA. (2017). *AGREEMENT OF THE MEMBER STATE COMMITTEE ON THE IDENTIFICATION OF 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL A) AS A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN This agreement concerns*

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Substance name: 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A, BPA) EC number: 201-245-8 CAS.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/81862f4e-92bc-6f64-9a01-42565b526022>

Eisenberg, V. H., Weil, C., Chodick, G., & Shalev, V. (2018). Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *125*(1), 55–62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>

Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M.-J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V., & Habert, R. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, *103*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.005>

Endometrioma. (2017). Laparoscopia Ginecológica CUC. <http://lapgincuc.blogspot.com/>

Endometriosis-2014. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). (2015). *7*, 1–107.

Evers, J. L. H., & Willebrand, D. (1987). The basement membrane in endometriosis. *Fertility and Sterility*, *47*(3), 505–507. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59063-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59063-3)

Fadhlaoui, A., Bouquet de la Jolinière, J., & Feki, A. (2014). Endometriosis and Infertility: How and When to Treat? *Frontiers in Surgery*, *1*. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00024>

Fauconnier, A., Chapron, C., Dubuisson, J.-B., Vieira, M., Dousset, B., & Bréart, G. (2002). Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*, *78*(4), 719–726. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03331-9)

Fenichel, P., Chevalier, N., & Brucker-Davis, F. (2013). Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Annales d'Endocrinologie*, *74*(3), 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.04.002>

Ferguson, K. K., Cantonwine, D. E., McElrath, T. F., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. (2016). Repeated measures analysis of associations between urinary bisphenol-A concentrations and biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnancy. *Reproductive Toxicology*, *66*, 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.002>

Fernández-de la Varga, M., Béjar-Serrano, S., & del Pozo-del Valle, P. (2020). Endometriosis infiltrativa profunda, una causa atípica de oclusión intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, *43*(5), 262–263.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.10.003>

- Fourquet, J., Báez, L., Figueroa, M., Iriarte, R. I., & Flores, I. (2011). Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertility and Sterility*, 96(1), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.095>
- Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. M. (2007). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition and Food Research*, 51(7), 899–911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>
- Fuentes-Márquez, P., Valenza, M. C., Cabrera-Martos, I., Ríos-Sánchez, A., & Ocón-Hernández, O. (2019). Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. *Pain Medicine*, 20(1), 5–13. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx206>
- Gao, M., Koupil, I., Sjöqvist, H., Karlsson, H., Lalitkumar, S., Dalman, C., & Kosidou, K. (2020). Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(3), 415.e1-415.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.033>
- Garavaglia, E., Ricci, E., Chiaffarino, F., Cipriani, S., Cioffi, R., Viganò, P., Frigerio, A., Candiani, M., & Parazzini, F. (2014). Leisure and occupational physical activity at different ages and risk of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 183, 104–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.031>
- Garcia-Velasco, J. A., Mulayim, N., Kayisli, U. A., & Arici, A. (2002). Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 78(4), 855–859. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03320-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03320-4)
- Gassman, N. R. (2017). Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 58(2), 60–71. <https://doi.org/10.1002/em.22072>
- Gazvani, R., & Templeton, A. (2002). Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*, 123(2), 217–226. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230217>
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J.-P., Goeyens, L., Lecomte, P., Maghuin-Rogister, G., Pironnet, A.-M., Pussemier, L., Scippo, M.-L., Van Loco, J., & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology*, 50(10), 3725–3740. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>
- Gerhard, I., Becker, T., Eggert-Kruse, W., Klinga, K., & Runnebaum, B. (1991).

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human Reproduction*, 6(3), 338–345.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137335>

Ginsberg, G., & Rice, D. C. (2009). Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environmental Health Perspectives*, 117(11), 1639–1643. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901010>

Giudice, L. C. (2010). Clinical practice. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2389–2398.

<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>

Giudice, L. C., & Kao, L. C. (2004). Endometriosis. *Lancet*, 364(9447), 1789–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17403-5)

González-Parra, E., Herrero, J. A., Elewa, U., Bosch, R. J., Arduán, A. O., & Egido, J. (2013). Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*, 2013, 1–9.

<https://doi.org/10.1155/2013/437857>

González-Ramos, R., Donnez, J., Defrère, S., Leclercq, I., Squifflet, J., Lousse, J. C., & Van Langendonck, A. (2007). Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 13(7), 503–509.

<https://doi.org/10.1093/molehr/gam033>

Goodman, L. R., Goldberg, J. M., Flyckt, R. L., Gupta, M., Harwalker, J., & Falcone, T. (2016). Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(5), 589.e1-589.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>

Gou, Y., Li, X., Li, P., Zhang, H., Xu, T., Wang, H., Wang, B., Ma, X., Jiang, X., & Zhang, Z. (2019). Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*, 34(4), 646–658. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez019>

Gui, B., Valentini, A. L., Ninivaggi, V., Marino, M., Iacobucci, M., & Bonomo, L. (2014). Deep pelvic endometriosis: don't forget round ligaments. Review of anatomy, clinical characteristics, and MR imaging features. *Abdominal Imaging*, 39(3), 622–632. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0091-3>

Guo, M., Bafligil, C., Tapmeier, T., Hubbard, C., Manek, S., Shang, C., Martinez, F. O., Schmidt, N., Obendorf, M., Hess-Stumpp, H., Zollner, T. M., Kennedy, S., Becker, C. M., Zondervan, K. T., Cribbs, A. P., & Oppermann, U. (2020). Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

study. *BMC Medicine*, 18(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1470-y>

Guo, S.-W. (2009). Epigenetics of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 15(10), 587–607. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap064>

Gupta, S., Goldberg, J. M., Aziz, N., Goldberg, E., Krajcir, N., & Agarwal, A. (2008). Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*, 90(2), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.093>

Gurung, A., Hung, T., Morin, J., & Gilks, C. B. (2013). Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology*, 62(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/his.12033>

Haas, D., Chvatal, R., Habelsberger, A., Schimetta, W., Wayand, W., Shamiyeh, A., & Oppelt, P. (2013). Preoperative planning of surgery for deeply infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 166(1), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.012>

Halban, J. (1924). Metastatic hystero-adenosis. *Wien Klin Wochenschr*, 37, 1205–1206. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0001048912&origin=inward&txGid=705d52b439070f58f95f1061c4d6623d>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hansen, K. A., & Eyster, K. M. (2010). Genetics and Genomics of Endometriosis. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 53(2), 403–412. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1>

Hao, M., Zhao, W. hong, & Wang, Y. hong. (2009). Correlation between pelvic adhesions and pain symptoms of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 44(5), 333–336.

He, X., Liu, N., Mu, T., Lu, D., Jia, C., Wang, S., Yin, C., Liu, L., Zhou, L., Huang, X., & Ma, Y. (2020). Oestrogen induces epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via circ_0004712/miR-148a-3p sponge function. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(17), 9658–9666. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15495>

Hediger, M. L., Hartnett, H. J., & Louis, G. M. B. (2005). Association of endometriosis with body size and figure. *Fertility and Sterility*, 84(5), 1366–1374. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.029>

- Helmestam, M., Davey, E., Stavreus-Evers, A., & Olovsson, M. (2014). Bisphenol A affects human endometrial endothelial cell angiogenic activity in vitro. *Reproductive Toxicology*, *46*, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.002>
- Hoepner, L. A. (2019). Bisphenol a: A narrative review of prenatal exposure effects on adipogenesis and childhood obesity via peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Environmental Research*, *173*, 54–68. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.012>
- Hong, E. J., Park, S. H., Choi, K. C., Leung, P. C. K., & Jeung, E. B. (2006). Identification of estrogen-regulated genes by microarray analysis of the uterus of immature rats exposed to endocrine disrupting chemicals. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *4*. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-49>
- Horton, J. D., DeZee, K. J., Ahnfeldt, E. P., & Wagner, M. (2008). Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. In *American Journal of Surgery* (Vol. 196, Issue 2, pp. 207–212). Am J Surg. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.07.035>
- Hu, Y., Yuan, D., Wu, Y., Yu, L., Xu, L., Yue, L., Liu, L., Xu, W., Qiao, X., Zeng, R., Yang, Z., Yin, W., Ma, Y., & Nie, Y. (2018). Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway. *Reproductive Sciences*, *25*(4), 609–620. <https://doi.org/10.1177/1933719117734700>
- Huang, Y.-Y., Wu, C.-H., Liu, C.-H., Yang, S.-F., Wang, P.-H., Lin, L.-Y., Lee, T.-H., & Lee, M.-S. (2020). Association between the Genetic Variants of Glutathione Peroxidase 4 and Severity of Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(14), 5089. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145089>
- Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., Woo, J. G., Loftus, J., Alexander, J. W., & Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, *116*(12), 1642–1647. <https://doi.org/10.1289/ehp.11537>
- IHS. (2018). *Bisphenol A - Chemical Economics Handbook (CEH) | IHS Markit*. <https://ihsmarkit.com/products/bisphenol-chemical-economics-handbook.html>
- Inoue, M., Sato, E. F., Nishikawa, M., Park, A.-M., Kira, Y., Imada, I., & Utsumi, K. (2005). Mitochondrial Generation of Reactive Oxygen Species and its Role in Aerobic Life. *Current Medicinal Chemistry*, *10*(23), 2495–2505. <https://doi.org/10.2174/0929867033456477>
- Itoh, H., Iwasaki, M., Hanaoka, T., Sasaki, H., Tanaka, T., & Tsugane, S. (2007).

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 12(6), 258–264.
<https://doi.org/10.1007/BF02898033>

Jaiswal, U., Yadav, R. K., Bhat, M. A., Kriplani, A., Roy, K. K., & Netam, R. K. (2020). Cytokine and growth factor profile in endometriosis: a multiplex analysis of peritoneal fluid to assess diagnostic utility. *Gynecological Endocrinology*, 36(8), 718–722.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1712695>

Jenkins, S., Olive, D. L., & Haney, A. F. (1986). Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstetrics and Gynecology*, 67(3), 335–338.

Jiang, R., Yang, Y., Huang, Q., Jin, Y., Feng, Y., Huang, X., Qin, A., & Liu, B. (2020). Immunohistochemical expression of estrogen receptor α , Bcl-2 and $\text{NF-}\kappa\text{B}$ P65 in the polyps of patients with and without endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(9), 1819–1826. <https://doi.org/10.1111/jog.14370>

Jones, R. K., Searle, R. F., & Bulmer, J. N. (1998). Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction*, 13(12), 3496–3502.
<https://doi.org/10.1093/humrep/13.12.3496>

Jones, R. L., Lang, S. A., Kendzierski, J. A., Greene, A. D., & Burns, K. A. (2018). Use of a Mouse Model of Experimentally Induced Endometriosis to Evaluate and Compare the Effects of Bisphenol A and Bisphenol AF Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 126(12), 127004.
<https://doi.org/10.1289/EHP3802>

Juan-García A, Gallego C, & Font, G. (2015). *Toxicidad del Bisfenol A: Revisión* (Vol. 32).

Juhasz-Böss, I., Fischer, C., Latrich, C., Skrzypczak, M., Malik, E., Ortmann, O., & Treeck, O. (2011). Endometrial expression of estrogen receptor β and its splice variants in patients with and without endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(4), 885–891.
<https://doi.org/10.1007/s00404-010-1768-7>

Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241–258.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>

Kalu, E., Sumar, N., Giannopoulos, T., Patel, P., Croucher, C., Sherriff, E., & Bansal, A. (2007). Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *Journal of Obstetrics*

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

and *Gynaecology Research*, 33(4), 490–495.

<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x>

Kamrin, M. A. (2004). Bisphenol A: A scientific evaluation. *MedGenMed Medscape General Medicine*, 6(3).

[/pmc/articles/PMC1435609/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1435609/)

Kang, Y.-J., Jeung, I. C., Park, A., Park, Y.-J., Jung, H., Kim, T.-D., Lee, H. G., Choi, I., & Yoon, S. R. (2014). An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Human Reproduction*, 29(10), 2176–2189.

<https://doi.org/10.1093/humrep/deu172>

Kao, S. H., Huang, H. C., Hsieh, R. H., Chen, S. C., Tsai, M. C., & Tzeng, C. R. (2005). Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1042, 186–194. <https://doi.org/10.1196/annals.1338.021>

Karadadas, E., Hortu, I., Ak, H., Ergenoglu, A. M., Karadadas, N., & Aydin, H. H. (2020). Evaluation of complement system proteins C3a, C5a and C6 in patients of endometriosis. *Clinical Biochemistry*, 81, 15–19.

<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.005>

Kendziorski, J. A., & Belcher, S. M. (2015). Strain-specific induction of endometrial periglandular fibrosis in mice exposed during adulthood to the endocrine disrupting chemical bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 58, 119–130.

<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.08.001>

Khan, K. N., Masuzaki, H., Fujishita, A., Kitajima, M., Sekine, I., & Ishimaru, T. (2004). Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertility and Sterility*, 81(3), 652–661. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.037>

Kiesel, L., & Sourouni, M. (2019). Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*, 22(3), 296–302.

<https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>

Kim, J. H., & Hong, Y.-C. (2017). Increase of urinary malondialdehyde level by bisphenol A exposure: a longitudinal panel study. *Environmental Health*, 16(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0221-9>

Kim, J. Y., Choi, H. G., Lee, H. M., Lee, G. A., Hwang, K. A., & Choi, K. C. (2017). Effects of bisphenol compounds on the growth and epithelial mesenchymal transition of MCF-7 CV human breast cancer cells. *Journal of Biomedical Research*, 31(4), 358–369.

<https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160162>

Kim, Y.-S., Hwang, K.-A., Hyun, S.-H., Nam, K.-H., Lee, C.-K., & Choi, K.-C.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

(2015). Bisphenol A and Nonylphenol Have the Potential to Stimulate the Migration of Ovarian Cancer Cells by Inducing Epithelial–Mesenchymal Transition via an Estrogen Receptor Dependent Pathway. *Chemical Research in Toxicology*, 28(4), 662–671.
<https://doi.org/10.1021/tx500443p>

Kistner, R. W., Siegler, A. M., & Behrman, S. J. (1977). Suggested classification for endometriosis: Relationship to infertility. *Fertility and Sterility*, 28(9), 1008–1010. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)42807-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)42807-4)

Kitawaki, J., Kado, N., Ishihara, H., Koshihara, H., Kitaoka, Y., & Honjo, H. (2002). Endometriosis: The pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 83(1–5), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00260-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00260-1)

Klemmt, P. A., & Starzinski-Powitz, A. (2017). Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Current Women's Health Reviews*, 13(999), 1–11.
<https://doi.org/10.2174/1573404813666170306163448>

Knapp, V. J. (1999). Discussion. *Fertility and Sterility*, 72(1), 10–14.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00196-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00196-X)

Koninckx, P R, Ussia, A., Tahlak, M., Adamyan, L., Wattiez, A., Martin, D. C., & Gomel, V. (2019). Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 11(3), 209–216.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32082526>

Koninckx, Philippe R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V., & Martin, D. C. (2019). Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility*, 111(2), 327–340.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>

Konrad, L., Dietze, R., Riaz, M. A., Scheiner-Bobis, G., Behnke, J., Horné, F., Hoerscher, A., Reising, C., & Meinhold-Heerlein, I. (2020). Epithelial–Mesenchymal Transition in Endometriosis—When Does It Happen? *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1915.
<https://doi.org/10.3390/jcm9061915>

Korom, S., Canyurt, H., Missbach, A., Schneiter, D., Kurrer, M. O., Haller, U., Keller, P. J., Furrer, M., & Weder, W. (2004). Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 128(4), 502–508.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.04.039>

Kovoor, E., Nassif, J., Miranda-Mendoza, I., & Wattiez, A. (2010). Endometriosis of Bladder: Outcomes after Laparoscopic Surgery. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 17(5), 600–604.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.05.008>

- Kyama, C. M., Overbergh, L., Mihalyi, A., Meuleman, C., Mwenda, J. M., Mathieu, C., & D'Hooghe, T. M. (2008). Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, *89*(2), 301–310. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.057>
- Laganà, A. S., Condemi, I., Retto, G., Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Zoccali, R. A., Triolo, O., & Cedro, C. (2015). Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *194*(Nov), 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.015>
- Laganà, A. S., Salmeri, F. M., Vitale, S. G., Triolo, O., & Götte, M. (2018). Stem Cell Trafficking During Endometriosis: May Epigenetics Play a Pivotal Role? *Reproductive Sciences*, *25*(7), 978–979. <https://doi.org/10.1177/1933719116687661>
- Lara-Ramos, A., Álvarez-Salvago, F., Fernández-Lao, C., Galiano-Castillo, N., Ocón-Hernández, Olga Mazheika, M., Salinas-Asensio, M^a Mar Mundo-López, Antonio Arroyo-Morales, Manuel Cantarero-Villanueva, I., & Artacho-Cordón, F. (2021). Widespread pain hypersensitivity and lumbopelvic impairments in women diagnosed with endometriosis. *Pain Medicine (in Press)*.
- Lee, H.-M., Hwang, K.-A., & Choi, K.-C. (2017). Diverse pathways of epithelial mesenchymal transition related with cancer progression and metastasis and potential effects of endocrine disrupting chemicals on epithelial mesenchymal transition process. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *457*, 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.12.026>
- Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H. B., Choi, G., Lee, J. J., Suh, E., Kim, H. J., Eun, S. H., Kim, G. H., Cho, G. J., Kim, S. K., Kim, S., Kim, S. Y., Kim, S., Eom, S., Choi, S., Kim, Y. D., & Kim, S. (2018). Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. *Science of the Total Environment*, *626*, 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>
- Liang, F., Huo, X., Wang, W., Li, Y., Zhang, J., Feng, Y., & Wang, Y. (2020). Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women. *Chemosphere*, *257*, 127035. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127035>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2012). Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

a residues. *Environmental Science and Technology*, 46(12), 6515–6522.
<https://doi.org/10.1021/es300876n>

Lousse, J.-C. (2012). Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Frontiers in Bioscience*, E4(1), 23. <https://doi.org/10.2741/358>

Mabrouk, M., Raimondo, D., Del Forno, S., Baruffini, F., Arena, A., Benfenati, A., Youssef, A., Martelli, V., & Seracchioli, R. (2018). Pelvic floor muscle assessment on three- and four-dimensional transperineal ultrasound in women with ovarian endometriosis with or without retroperitoneal infiltration: a step towards complete functional assessment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(2), 265–268.
<https://doi.org/10.1002/uog.18924>

Machairiotis, N., Stylianaki, A., Dryllis, G., Zarogoulidis, P., Kouroutou, P., Tsiamis, N., Katsikogiannis, N., Sarika, E., Courcoutsakis, N., Tsiouda, T., Gschwendtner, A., Zarogoulidis, K., Sakkas, L., Baliaka, A., & Machairiotis, C. (2013). Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagnostic Pathology*, 8(1), 194.
<https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-194>

Martínez, S., Garrido, N., Coperias, J. L., Pardo, F., Desco, J., García-Velasco, J. A., Simón, C., & Pellicer, A. (2007). Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Human Reproduction*, 22(3), 836–842.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del419>

Matias-Guiu, X., & Stewart, C. J. R. (2018). Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology*, 50(2), 190–204.
<https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.006>

Matsuzaki, S., & Darcha, C. (2012). Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis†. *Human Reproduction*, 27(3), 712–721.
<https://doi.org/10.1093/humrep/der442>

May, K. E., Conduit-Hulbert, S. A., Villar, J., Kirtley, S., Kennedy, S. H., & Becker, C. M. (2010). Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update*, 16(6), 651–674.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009>

McAllister, S. L., Giourgas, B. K., Faircloth, E. K., Leishman, E., Bradshaw, H. B., & Gross, E. R. (2016). Prostaglandin levels, vaginal innervation, and cyst innervation as peripheral contributors to endometriosis-associated vaginal hyperalgesia in rodents. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 437, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.017>

McKinnon, B., Bersinger, N. A., Wotzkow, C., & Mueller, M. D. (2012).

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertility and Sterility*, 97(2), 373–380.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.011>

McKinnon, B. D., Bertschi, D., Bersinger, N. A., & Mueller, M. D. (2015).

Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(1), 1–10.

<https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.003>

Melzer, D., Osborne, N. J., Henley, W. E., Cipelli, R., Young, A., Money, C., McCormack, P., Luben, R., Khaw, K. T., Wareham, N. J., & Galloway, T. S. (2012). Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*,

125(12), 1482–1490.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069153>

Meyer, R. (1919). The status of adenomyosis and adenomyoma, with a discussion of seroepithelial adenomyosis and sarcomatose adenomyometritis. *Zel Gynecological*, 43, 745–750.

Mikami, Y. (2014). Endometriosis-related ovarian neoplasms: pathogenesis and histopathologic features. *Diagnostic Histopathology*, 20(9), 357–

363. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2014.07.002>

Missmer, S., Hankinson, S., Spiegelman, D., Barbieri, R., Malspeis, S., Willett, W., & Hunter, D. (2004). Reproductive history and endometriosis

among premenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 104(5), 965–974. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8>

Moon, S., Yu, S. H., Lee, C. B., Park, Y. J., Yoo, H. J., & Kim, D. S. (2021). Effects of bisphenol A on cardiovascular disease: An epidemiological study using National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2016

and meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 763, 142941.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142941>

Moreira Fernandez, M. A., Cardeal, Z. L., Carneiro, M. M., & André, L. C. (2019). Study of possible association between endometriosis and

phthalate and bisphenol A by biomarkers analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 172, 238–242.

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.048>

Morotti, M., Vincent, K., & Becker, C. M. (2017). Mechanisms of pain in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 209, 8–13.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.497>

Mundo-López, A., Ocón-Hernández, O., San-Sebastián, A. P., Galiano-Castillo, N., Rodríguez-Pérez, O., Arroyo-Luque, M. S., Arroyo-Morales, M.,

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

- Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., & Artacho-Cordón, F. (2020). Contribution of Chronic Fatigue to Psychosocial Status and Quality of Life in Spanish Women Diagnosed with Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3831. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113831>
- Muzii, L., Bianchi, A., Bellati, F., Cristi, E., Pernice, M., Zullo, M. A., Angioli, R., & Panici, P. B. (2007). Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertility and Sterility*, 87(2), 362–366. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.055>
- NC Lexan. (2005). *New Cartagena Lexan resin plant represents GE's largest investment in Spain*. https://www.pressreleasefinder.com/GE_Plastics/GEAMPR112PL/en/
- Ndaw, S., Remy, A., Jargot, D., & Robert, A. (2016). Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(6), 935–946. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1132-8>
- Nepomnaschy, P. A., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Hoppin, J. A., Longnecker, M. P., & Wilcox, A. J. (2009). Within-person variability in urinary bisphenol A concentrations: Measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environmental Research*, 109(6), 734–737. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.04.004>
- Nisolle, M., & Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*, 68(4), 585–596. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00191-x)
- Nisolle, M., Paindaveine, B., Bourdon, A., Berliere, M., Casanas-Roux, F., & Donnez, J. (1990). Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertility and Sterility*, 53(6), 984–988. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53571-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53571-7)
- Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., D'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., Jenkinson, C., Kennedy, S. H., & Zondervan, K. T. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*, 96(2), 366–373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>
- Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza, V., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental Health Perspectives*, 104(3), 298–305. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104298>

- Öner-Iyidoğan, Y., Koçak, H., Gürdöl, F., Korkmaz, D., & Buyru, F. (2004). Indices of oxidative stress in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 57(4), 214–217. <https://doi.org/10.1159/000076691>
- Oosterlynck, D. J., Cornillie, F. J., Waer, M., Vandeputte, M., & Koninckx, P. R. (1991). Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and Sterility*, 56(1), 45–51. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54414-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54414-8)
- Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M., & Fedele, L. (2013). Diet and endometriosis risk: A literature review. *Reproductive BioMedicine Online*, 26(4), 323–336. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.011>
- Patel, B. G., Lenk, E. E., Lebovic, D. I., Shu, Y., Yu, J., & Taylor, R. N. (2018). Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 50, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>
- Pelch, K., Wignall, J., Goldstone, A., Ross, P., Blain, R., Shapiro, A., Holmgren, S., Hsieh, J.-H., Svoboda, D., Auerbach, S., Parham, F., Masten, S., & Thayer, K. (2017). NTP Research Report on Biological Activity of Bisphenol A (BPA) Structural Analogues and Functional Alternatives. *NTP Research Report*. <https://doi.org/10.22427/NTP-RR-4>
- Pergialiotis, V., Vlachos, D., Protopapas, A., Chatzipapas, I., & Vlachos, G. (2015). Review of the various laparoscopic techniques used in the treatment of bowel endometriosis. *Minerva Ginecologica*, 67(4), 353–363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424307>
- Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provisiero, D. P., Verde, N., de Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, R. S., Colao, A., & Pivonello, R. (2020). Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0558-8>
- Polak, G., Barczyński, B., Kwaśniewski, W., Bednarek, W., Wertel, I., Derewianka-Polak, M., & Kotarski, J. (2013). Low-Density Lipoproteins Oxidation and Endometriosis. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2013/624540>
- Ponandai-Srinivasan, S., Andersson, K. L., Nister, M., Saare, M., Hassan, H. A., Varghese, S. J., Peters, M., Salumets, A., Gemzell-Danielsson, K., & Lalitkumar, P. G. L. (2018). Aberrant expression of genes associated with stemness and cancer in endometria and endometrioma in a subset of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 33(10), 1924–

- Porpora, M. G., Scaramuzzino, S., Sangiuliano, C., Piacenti, I., Bonanni, V., Piccioni, M. G., Ostuni, R., Masciullo, L., & Benedetti Panici, P. L. (2020). High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecological Endocrinology*, *36*(4), 356–359. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1655727>
- Porta, M., Puigdomènech, E., Ballester, F., Selva, J., Ribas-Fitó, N., Domínguez-Boada, L., Martín-Olmedo, P., Olea, N., Llop, S., & Fernández, M. (2008). Studies conducted in Spain on concentrations in humans of persistent toxic compounds. *Gaceta Sanitaria*, *22*(3), 248–266. <https://doi.org/10.1157/13123971>
- Prefumo, F., Todeschini, F., Fulcheri, E., & Venturini, P. L. (2002). Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology*, *84*(2), 280–284. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6529>
- Prieto, L., Quesada, J. F., Cambero, O., Pacheco, A., Pellicer, A., Codoceo, R., & Garcia-Velasco, J. A. (2012). Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertility and Sterility*, *98*(1), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.052>
- Provvvisiero, D., Pivonello, C., Muscogiuri, G., Negri, M., de Angelis, C., Simeoli, C., Pivonello, R., & Colao, A. (2016). Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(10), 989. <https://doi.org/10.3390/ijerph13100989>
- Ptak, A., & Gregoraszczyk, E. L. (2015). Effects of bisphenol A and 17 β -estradiol on vascular endothelial growth factor A and its receptor expression in the non-cancer and cancer ovarian cell lines. *Cell Biology and Toxicology*, *31*(3), 187–197. <https://doi.org/10.1007/s10565-015-9303-z>
- Rahal, D., Andrade, F., & Nisihara, R. (2021). Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunology Letters*, *231*, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.005>
- Rashidi, B., Amanlou, M., Lak, T., Ghazizadeh, M., & Eslami, B. (2017). A case-control study of bisphenol A and endometrioma among subgroup of Iranian women. *Journal of Research in Medical Sciences*, *22*(1), 7. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199086>
- Rashidi, B. H., Amanlou, M., Lak, T. B., Ghazizadeh, M., & Eslami, B. (2017). A case-control study of bisphenol a and endometrioma among subgroup of Iranian women. *Journal of Research in Medical Sciences*, *22*(1). <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199086>

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

Rei, C., Williams, T., & Feloney, M. (2018). Endometriosis in a Man as a Rare Source of Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2018, 1–6.

<https://doi.org/10.1155/2018/2083121>

Rochester, J. R., & Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643–650.

<https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>

Rock, J. ., & Markham, S. . (1992). Pathogenesis of endometriosis. *The Lancet*, 340(8830), 1264–1267. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92959-J](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92959-J)

Rodenhiser, D. (2006). Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian Medical Association Journal*, 174(3), 341–348. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050774>

Rodríguez-Carrillo, A., Mustieles, V., Pérez-Lobato, R., Molina-Molina, J. M., Reina-Pérez, I., Vela-Soria, F., Rubio, S., Olea, N., & Fernández, M. F. (2019). Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: Is BPA predominantly related to behavior? *NeuroToxicology*, 74, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.006>

Rodríguez Tárrega, E. (2016). *Estudio comparativo, randomizado, ciego, del efecto del pre-tratamiento con análogos de GnRH frente a placebo en pacientes estériles diagnosticadas de endometriosis que realizan tratamiento de fecundación in vitro*. [Tesis doctoral, Universidad de Valencia]. <https://core.ac.uk/download/pdf/71061594.pdf>

Ruffo, G., Sartori, A., Crippa, S., Partelli, S., Barugola, G., Manzoni, A., Steinasserer, M., Minelli, L., & Falconi, M. (2012). Laparoscopic rectal resection for severe endometriosis of the mid and low rectum: Technique and operative results. *Surgical Endoscopy*, 26(4), 1035–1040. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1991-8>

Ryszawy, D., Pudełek, M., Kochanowski, P., Janik-Olchawa, N., Bogusz, J., Rapała, M., Koczurkiewicz, P., Mikołajczyk, J., Borek, I., Kędracka-Krok, S., Karnas, E., Zuba-Surma, E., Madeja, Z., & Czyż, J. (2020). High bisphenol A concentrations augment the invasiveness of tumor cells through Snail-1/Cx43/ERRγ-dependent epithelial-mesenchymal transition. *Toxicology in Vitro*, 62, 104676. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104676>

Saha, R., Pettersson, H. J., Svedberg, P., Olovsson, M., Bergqvist, A., Marions, L., Tornvall, P., & Kuja-Halkola, R. (2015). Heritability of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 104(4), 947–952. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>

- Samimi, M., Pourhanifeh, M. H., Mehdizadehkashi, A., Eftekhari, T., & Asemi, Z. (2019). The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 19384–19392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>
- Sampson, J. (1921). PERFORATING HEMORRHAGIC (CHOCOLATE) CYSTS OF THE OVARY. *Archives of Surgery*, 3(2), 245. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1921.01110080003001>
- Sampson, J. A. (1927). Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American Journal of Pathology*, 3(2), 93-110.43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969738>
- Santulli, P., Marcellin, L., Noël, J.-C., Borghese, B., Fayt, I., Vaiman, D., Chapron, C., & Méhats, C. (2012). Sphingosine pathway deregulation in endometriotic tissues. *Fertility and Sterility*, 97(4), 904-911.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.051>
- Sasson, I. E., & Taylor, H. S. (2008). Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1127, 106–115. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.014>
- Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M., Morishita, Y., Takimoto, Y., Kubo, T., & Noguchi, M. (2000). Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Research*, 60(24), 7052–7056. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156411>
- Saura, M., Marquez, S., Reventun, P., Olea-Herrero, N., Arenas, M. I., Moreno-Gómez-Toledano, R., Gómez-Parrizas, M., Muñoz-Moreno, C., González-Santander, M., Zaragoza, C., & Bosch, R. J. (2014). Oral administration of bisphenol A induces high blood pressure through angiotensin II/CaMKII-dependent uncoupling of eNOS. *FASEB Journal*, 28(11), 4719–4728. <https://doi.org/10.1096/fj.14-252460>
- Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. (2015). *EFSA Journal*, 13(1), 3978. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
- Seaman, H. E., Ballard, K. D., Wright, J. T., & de Vries, C. S. (2008). Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(11), 1392–1396. <https://doi.org/10.1111/j.1471->

- Shafirir, A. L., Farland, L. V., Shah, D. K., Harris, H. R., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. A. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *51*, 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
- Shanle, E. K., & Xu, W. (2011). Endocrine Disrupting Chemicals Targeting Estrogen Receptor Signaling: Identification and Mechanisms of Action. *Chemical Research in Toxicology*, *24*(1), 6–19.
<https://doi.org/10.1021/tx100231n>
- Signorile, P. G., Spugnini, E. P., Mita, L., Mellone, P., D'Avino, A., Bianco, M., Diano, N., Caputo, L., Rea, F., Viceconte, R., Portaccio, M., Viggiano, E., Citro, G., Pierantoni, R., Sica, V., Vincenzi, B., Mita, D. G., Baldi, F., & Baldi, A. (2010). Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology*, *168*(3), 318–325.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.03.030>
- Simonelli, A., Guadagni, R., De Franciscis, P., Colacurci, N., Pieri, M., Basilicata, P., Pedata, P., Lamberti, M., Sannolo, N., & Miraglia, N. (2017). Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis: urinary and peritoneal fluid concentration levels. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *90*(1), 49–61. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1171-1>
- Sinaii, N., Plumb, K., Cotton, L., Lambert, A., Kennedy, S., Zondervan, K., & Stratton, P. (2008). Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and Sterility*, *89*(3), 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069>
- Singh, A. K., Chattopadhyay, R., Chakravarty, B., & Chaudhury, K. (2013). Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reproductive Toxicology*, *42*, 116–124.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.005>
- Sirohi, D., Al Ramadhani, R., & Knibbs, L. D. (2020). Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. *Reviews on Environmental Health*. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0046>
- Smarr, M. M., Kannan, K., & Buck Louis, G. M. (2016). Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and Sterility*, *106*(4), 959–966.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>
- Søeborg, T., Frederiksen, H., & Andersson, A.-M. (2014). Considerations for

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

estimating daily intake values of nonpersistent environmental endocrine disruptors based on urinary biomonitoring data.

Reproduction, 147(4), 455–463. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0458>

Soliman, A. M., Yang, H., Du, E. X., Kelley, C., & Winkel, C. (2016). The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction*, 31(4), 712–722. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev335>

Song, H., Zhang, T., Yang, P., Li, M., Yang, Y., Wang, Y., Du, J., Pan, K., & Zhang, K. (2015). Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERR γ signals. *Toxicology in Vitro*, 30(1), 521–528. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.09.009>

Song, I. O., Hong, S. R., Huh, Y., Yoo, K. J., Koong, M. K., Jun, J. Y., & Kang, I. S. (1998). Expression of Vimentin and Cytokeratin in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Adenomyosis and Ovarian Endometrioma. *American Journal of Reproductive Immunology*, 40(1), 26–31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00384.x>

Takahashi, K., Nagata, H., Kitao, M. (1989). Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 41, 1849–50.

Tarokh, M., Novin, M. G., Poordast, T., Tavana, Z., Nazarian, H., Norouziyan, M., & Ghareisi-Fard, B. (2019). Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis. *Iranian Journal of Immunology*, 16(2), 151–162. <https://doi.org/10.22034/iji.2019.80258>

Taylor, H. S., Kotlyar, A. M., & Flores, V. A. (2021). Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*, 397(10276), 839–852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)

The European Commission. (2011). *Amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Fed Reg 2011/08/EU.*

Tokushige, N., Markham, R., Russell, P., & Fraser, I. S. (2006). Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human Reproduction*, 21(11), 3001–3007. <https://doi.org/10.1093/humrep/del260>

Tong, S. S., Yin, X. Y., Hu, S. S., Cui, Y., & Li, H. T. (2019). Case report of pulmonary endometriosis and review of the literature. *Journal of International Medical Research*, 47(4), 1766–1770. <https://doi.org/10.1177/0300060518800868>

Treloar, S. A., Bell, T. A., Nagle, C. M., Purdie, D. M., & Green, A. C. (2010). Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(6), 534.e1-534.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.857>

Tsikakos, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>

Tuttles, F., Keckstein, J., Ulrich, U., Possover, M., Schweppe, K., Wustlich, M., Buchweitz, O., Greb, R., Kandolf, O., Mangold, R., Masetti, W., Neis, K., Rauter, G., Reeka, N., Richter, O., Schindler, A., Sillem, M., Terruhn, V., & Tinneberg, H. (2005). ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralblatt Für Gynäkologie*, 127(05), 275–281. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836904>

Ugur, M., Turan, C., Mungan, T., Kuscu, E., Senoz, S., Agis, H. T., & Gokmen, O. (1995). Endometriosis in association with Mullerian anomalies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 40(4), 261–264. <https://doi.org/10.1159/000292349>

Ulett, N. M. (2019). Actualización en los puntos clave de la endometriosis. *Revista Medica Sinergia*, 4(5), 35–43. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.191>

Ulukus, M., Ulukus, E. C., Tavmergen Goker, E. N., Tavmergen, E., Zheng, W., & Arici, A. (2009). Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein 1 in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 91(3), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.067>

Upson, K., Sathyanarayana, S., De Roos, A. J., Koch, H. M., Scholes, D., & Holt, V. L. (2014). A population-based case-control study of urinary bisphenol A concentrations and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, 29(11), 2457–2464. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu227>

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F. J. R., & Schoenfelder, G. (2010). Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1055–1070. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901716>

Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24(2), 139–177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

- Vela-Soria, F., Ballesteros, O., Zafra-Gómez, A., Ballesteros, L., & Navalón, A. (2014). UHPLC-MS/MS method for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives, bisphenol S, parabens, and benzophenones in human urine samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(15), 3773–3785. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7785-9>
- Vercellini, P., Trespidi, L., De Giorgi, O., Cortesi, I., Parazzini, F., & Crosignani, P. G. (1996). Endometriosis and pelvic pain: Relation to disease stage and localization. *Fertility and Sterility*, 65(2), 299–304. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(96\)83033-5](https://doi.org/10.1016/0020-7292(96)83033-5)
- Vercellini, Paolo, Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
- Vetvicka, V., Laganà, A. S., Salmeri, F. M., Triolo, O., Palmara, V. I., Vitale, S. G., Sofo, V., & Králíčková, M. (2016). Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294(5), 897–904. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4195-6>
- Vitale, S. G., Capriglione, S., Peterlunger, I., La Rosa, V. L., Vitagliano, A., Noventa, M., Valenti, G., Sapia, F., Angioli, R., Lopez, S., Sarpietro, G., Rossetti, D., & Zito, G. (2018). The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/7924021>
- Vogel, S. A. (2009). The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A “Safety.” *American Journal of Public Health*, 99(S3), S559–S566. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.159228>
- Vom Saal, F. S., & Myers, J. P. (2008). Bisphenol A and risk of metabolic disorders. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 300, Issue 11, pp. 1353–1355). JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1353>
- Von Recklinghausen, F. (1896). Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the Wolffian body. *Wien Klin Wochenschr*, 8, 530.
- Wang, J., Jenkins, S., & Lamartiniere, C. A. (2014). Cell proliferation and apoptosis in rat mammary glands following combinational exposure to bisphenol A and genistein. *BMC Cancer*, 14(1), 379. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-379>
- Wei, J.-J., William, J., & Bulun, S. (2011). Endometriosis and Ovarian Cancer.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

International Journal of Gynecological Pathology, 30(6), 553–568.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31821f4b85>

- Welshons, W. V., Nagel, S. C., & vom Saal, F. S. (2006). Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*, 147(6), s56–s69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
- Wen, X., Xiong, Y., Jin, L., Zhang, M., Huang, L., Mao, Y., Zhou, C., Qiao, Y., & Zhang, Y. (2020). Bisphenol A Exposure Enhances Endometrial Stromal Cell Invasion and Has a Positive Association with Peritoneal Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 27(2), 704–712. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00076-7>
- Wen, X., Xiong, Y., Qu, X., Jin, L., Zhou, C., Zhang, M., & Zhang, Y. (2019). The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies. *Gynecological Endocrinology*, 35(8), 645–650. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1590546>
- Wingfield, M., Macpherson, A., Healy, D. L., & Rogers, P. A. W. (1995). Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 64(2), 340–346. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57733-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57733-4)
- Witz, C. A., Allsup, K. T., Montoya-Rodriguez, I. A., Vaughn, S. L., Centonze, V. E., & Schenken, R. S. (2002). Culture of menstrual endometrium with peritoneal explants and mesothelial monolayers confirms attachment to intact mesothelial cells. *Human Reproduction*, 17(11), 2832–2838. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2832>
- Wood Russell, W. (1979). Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 134(2), 225–226. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90890-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90890-1)
- Wu, M. H., Yang, B. C., Lee, Y. C., Wu, P. L., & Hsu, C. C. (2004). The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51(5), 373–380. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00171.x>
- Wu, Y., Halverson, G., Basir, Z., Strawn, E., Yan, P., & Guo, S. W. (2005). Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(2), 371–380. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.034>
- Wu, Y., Strawn, E., Basir, Z., Halverson, G., & Guo, S. W. (2006). Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

endometriosis. *Epigenetics*, 1(2), 106–111.

<https://doi.org/10.4161/epi.1.2.2766>

Xiong, S., Wang, Y., Li, H., & Zhang, X. (2017). Low Dose of Bisphenol A Activates NF- κ B/IL-6 Signals to Increase Malignancy of Neuroblastoma Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(6), 1095–1103.

<https://doi.org/10.1007/s10571-016-0443-3>

Xiong, Y., Liu, Y., Xiong, W., Zhang, L., Liu, H., Du, Y., & Li, N. (2016). Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial–mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. *Human Reproduction*, 31(6), 1327–1338.

<https://doi.org/10.1093/humrep/dew081>

Xu, B., Guo, N., Zhang, X., Shi, W., Tong, X., Iqbal, F., & Liu, Y. (2015). Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis.

Scientific Reports, 5(1), 10779. <https://doi.org/10.1038/srep10779>

Xue, Q., Lin, Z., Cheng, Y. H., Huang, C. C., Marsh, E., Yin, P., Milad, M. P., Confino, E., Reierstad, S., Innes, J., & Bulun, S. E. (2007). Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biology of Reproduction*, 77(4), 681–687.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.061804>

Xue, Q., Lin, Z., Yin, P., Milad, M. P., Cheng, Y. H., Confino, E., Reierstad, S., & Bulun, S. E. (2007). Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3261–3267.

<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0494>

Xue, W., Yao, X., Ting, G., Ling, J., Huimin, L., Yuan, Q., Chun, Z., Ming, Z., & Yuanzhen, Z. (2021). BPA modulates the WDR5/TET2 complex to regulate ER β expression in eutopic endometrium and drives the development of endometriosis. *Environmental Pollution*, 268(Pt B), 115748. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115748>

Yan, S., Chen, Y., Dong, M., Song, W., Belcher, S. M., & Wang, H.-S. (2011). Bisphenol A and 17 β -Estradiol Promote Arrhythmia in the Female Heart via Alteration of Calcium Handling. *PLoS ONE*, 6(9), e25455.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025455>

Yang, Y. J., Hong, Y. C., Oh, S. Y., Park, M. S., Kim, H., Leem, J. H., & Ha, E. H. (2009). Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental Research*, 109(6), 797–801. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.04.014>

Yang, Y. M., & Yang, W. X. (2017). Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 25, pp. 41679–41689). Impact Journals LLC.

INMACULADA LENDINEZ ROMERO

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16472>

Zarafshan, S. S., Salehi, Z., Salehi, E., Sabet, E. E., Shabanipour, S., & Zahiri, Z. (2015). Polymorphism of catalase gene (CAT C-262T) in women with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *35*(3), 269–271. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.948402>

Zhai, D., He, J., Li, X., Gong, L., & Ouyang, Y. (2016). Bisphenol A regulates Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition in hemangioma cells. *Cell Biochemistry and Function*, *34*(6), 441–448. <https://doi.org/10.1002/cbf.3206>

Zhang, F., Liu, X., Wang, W., Dong, H., Xia, Y., Ruan, L., & Liu, L. (2018). Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in Serum and Endometrial Tissues of Patients with Endometriosis. *Current Medical Science*, *38*(3), 499–504. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1906-1>

Ziv-Gal, A., & Flaws, J. A. (2016). Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). *Fertility and Sterility*, *106*(4), 827–856. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.027>

Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>

10

PUBLICACIÓN