

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Endometriosis. Asociación a infertilidad y asociación a cáncer de ovario.

Egilea /Autor:
María Urrecho Colino
Zuzendaria /Director/a:
Dr. Javier Díez García

© 2022, María Urrecho Colino

ÍNDICE

1. RESUMEN	II
1.1. INTRODUCCIÓN	II
1.2. OBJETIVOS	II
1.3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	III
1.4. RESULTADOS	III
1.5. CONCLUSIONES	IV
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1. TIPOS DE ENDOMETRIOSIS.....	1
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.....	4
2.3. FACTORES DE RIESGO.....	4
2.4. FISIOPATOLOGÍA	5
2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
2.7. DIAGNÓSTICO	13
2.8. TRATAMIENTO.....	17
2.8.1. Tratamiento médico.....	18
2.8.2. Tratamiento quirúrgico	21
3. OBJETIVOS.....	23
4. MATERIAL Y MÉTODOS	23
5. RESULTADOS.....	25
5.1. ASOCIACIÓN ENTRE ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD.....	25
5.1.1. Endometriosis y complicaciones obstétricas.....	29
5.2. ASOCIACIÓN ENTRE ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER DE OVARIO	30
6. DISCUSIÓN	36
7. CONCLUSIONES	40

1. RESUMEN

1.1. INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, estrógeno-dependiente caracterizada por la presencia de tejido similar al endometrio (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina que afecta a las mujeres durante todas sus etapas hormonales, aunque mayoritariamente durante el periodo reproductivo. La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico en mujeres y aparte de éste, sus síntomas principales son dispareunia e infertilidad. Al tener dependencia hormonal del ciclo menstrual, el tejido ectópico produce sangrado conduciendo a una respuesta inflamatoria que causa parte de los síntomas de la enfermedad. Se han descrito tres tipos según las estructuras afectadas: Endometriosis superficial, quística de ovario (endometrioma) e infiltrante profunda.

Según la Organización Mundial de la Salud la endometriosis afecta aproximadamente a 190 millones de mujeres en edad reproductiva en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 10% de las mujeres.

Las teorías etiológicas sugeridas son la menstruación retrógrada, la metaplasia celómica y la metástasis linfática y vascular. Sin embargo, al no ser capaz ninguna de explicar completamente la patogenia y todas las diferentes presentaciones de la enfermedad, se plantea una etiología multifactorial. La laparoscopia con toma de biopsia y la posterior verificación histológica de glándulas endometriales y/o estroma se considera el método diagnóstico de elección de la endometriosis. La endometriosis es una enfermedad crónica, que requiere un plan de manejo de por vida cuyo objetivo es el de maximizar el uso del tratamiento médico y evitar procedimientos quirúrgicos repetidos.

1.2. OBJETIVOS

Se plantean los siguientes objetivos: la revisión de los conocimientos actuales de todos los aspectos de la enfermedad, el estudio de la asociación de la endometriosis con la infertilidad y en caso de embarazo, de las posibles complicaciones obstétricas, así como el estudio de la relación entre la endometriosis y el cáncer de ovario.

1.3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca de la endometriosis y de su asociación con la infertilidad y el cáncer de ovario. Para ello, se han utilizado tanto guías clínicas como diferentes bases de datos (OVID MEDLINE, EMBASE, UpToDate y Cochrane) y se han revisado ensayos clínicos, estudios observacionales analíticos, meta-análisis y revisiones bibliográficas publicadas en revistas de interés científico internacional.

1.4. RESULTADOS

Asociación entre endometriosis e infertilidad

La endometriosis es la enfermedad ginecológica más observada entre las mujeres infértiles y se describe un riesgo dos veces mayor de infertilidad en mujeres con endometriosis que en las mujeres que no presentan la enfermedad.

La endometriosis, sobre todo el tipo superficial, se asocia a una respuesta inflamatoria que afecta a la función ovárica, tubárica y endometrial conduciendo a una foliculogénesis, fertilización y/o implantación defectuosa. Se ha demostrado que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis afecta a la motilidad de los espermatozoides y deteriora la acción ciliar de las trompas uterinas. También se ha observado que el microambiente folicular disminuye la calidad ovocitaria. Por ello, tanto el líquido peritoneal como el microambiente folicular de las mujeres con endometriosis producen una reducción de la fertilidad. De igual modo, el aumento de los anticuerpos IgG e IgA observado en el endometrio de mujeres con endometriosis, puede ser otro mecanismo mediante el cual se altere la receptividad endometrial y la implantación embrionaria. La endometriosis avanzada (estadios III, IV) se asocia en mayor medida con adherencias y una anatomía pélvica distorsionada. En lo referente al endometrioma, se describen factores mediadores de daño celular que parecen contribuir a la reducción de la fertilidad, además de la disminución de la reserva ovárica producida por la extirpación de la corteza ovárica en caso de un manejo quirúrgico.

Por otra parte, las mujeres con endometriosis presentan un mayor riesgo de parto pretérmino, aborto espontáneo, placenta previa, bebés pequeños para la edad gestacional y cesárea. De un modo excepcional, la endometriosis se asocia a complicaciones durante el embarazo como perforación intestinal, hemoperitoneo y rotura de endometriomas.

Asociación entre endometriosis y cáncer de ovario

Los estudios epidemiológicos revisados han demostrado consistentemente que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial invasivo, especialmente de tipo endometriode y de células claras y en menor medida, el seroso de bajo grado. Asimismo, en función del tipo de endometriosis, se reporta un mayor riesgo de cáncer de ovario en las mujeres con endometriomas. Los mecanismos propuestos para explicar la asociación de la endometriosis con el cáncer de ovario son los siguientes: la endometriosis atípica como precursora de malignidad, la alteración genética en tejidos endometriales, el estrés oxidativo inducido por el hierro libre, la inflamación crónica y las hormonas esteroideas.

Se ha estimado que el riesgo de transformación maligna de la endometriosis es del 1% para las mujeres premenopáusicas y del 1% al 2,5% para las mujeres posmenopáusicas.

A pesar de los hallazgos obtenidos, nuestra revisión presenta diferentes limitaciones entre las que se incluyen la dificultad para conocer la prevalencia real de la enfermedad, el tamaño muestral pequeño de gran parte de los estudios revisados, la heterogeneidad estadística muy alta en los meta-análisis, la inclusión en los estudios de mujeres con los distintos tipos de endometriosis en diferente proporción, así como las limitaciones de nuestra búsqueda bibliográfica.

1.5. CONCLUSIONES

- La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico en mujeres. Se han descrito tres tipos en función de las estructuras afectadas: endometriosis superficial, quística de ovario (endometrioma) e infiltrante profunda. Conocer la prevalencia real de la endometriosis supone un reto clínico, debido a la existencia

de pacientes asintomáticas y a la necesidad de visualización quirúrgica y verificación histológica para el diagnóstico de confirmación de la enfermedad.

Por ello existe un retraso diagnóstico de la enfermedad, que es de 7-8 años en nuestro país.

- Las principales teorías sobre la etiología de la endometriosis son la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson, la de la metaplasia celómica y la hipótesis de la metástasis linfática y vascular. Sin embargo, su causa sigue siendo desconocida y una consecuencia muy importante es la ausencia de un tratamiento etiológico.
- Se estima que hasta el 50% de las mujeres con endometriosis tienen problemas de fertilidad. Aunque los mecanismos involucrados siguen siendo difíciles de determinar, la evidencia actual sugiere múltiples factores como el microambiente pro-oxidativo promovido por los cambios en el líquido peritoneal y folicular, al igual que la reducción de la reserva ovárica de las mujeres con endometrioma debido tanto al efecto deletéreo del mismo sobre el tejido ovárico como al relacionado con su extirpación quirúrgica. Por otra parte, si ocurre un embarazo las mujeres con endometriosis presentan mayor riesgo de complicaciones obstétricas.
- Se ha demostrado que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial, concretamente a los subtipos endometrioides, de células claras y en menor medida, el seroso de bajo grado, y que las mujeres con endometriomas son las que mayor riesgo de cáncer ovárico presentan. La transformación patogénica de la endometriosis al cáncer ovárico no se comprende completamente, pero parece estar relacionada con la colaboración del estrés oxidativo, la inflamación, el hiperestrogenismo y alteraciones genómicas específicas. Aun así, el riesgo absoluto de transformación maligna de la endometriosis es del 1%-2,5%.
- Existe un riesgo aumentado de cáncer de ovario en mujeres con infertilidad en comparación con la población general y entre las mujeres infértiles, el mayor riesgo se presenta en aquellas con la combinación de endometriosis e infertilidad primaria.

2. INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, estrógeno-dependiente caracterizada por la presencia de tejido similar al endometrio (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina que afecta a las mujeres durante todas sus etapas hormonales premenopáusicas y posmenopáusicas, aunque mayoritariamente durante el periodo reproductivo. Sus síntomas principales son dolor pélvico crónico, dispareunia y esterilidad.^{1,2} Al tener dependencia hormonal del ciclo menstrual, el tejido ectópico produce sangrado conduciendo a una respuesta inflamatoria con fibrosis y formación de adherencias que causan parte de los síntomas de la enfermedad.³

Las localizaciones más habituales en las que se presenta la endometriosis son los ovarios seguidos por el ligamento ancho posterior, el fondo de saco anterior, el fondo de saco posterior y el ligamento útero-sacro. Sin embargo, también pueden verse afectados el tracto intestinal y el sistema urinario como el uréter, la vejiga y la uretra, aunque en menor frecuencia. Puede extenderse a estructuras alejadas de la pelvis como la cavidad pleural, el pericardio o el sistema nervioso central.⁴ Así mismo, se han observado casos inusuales de endometriosis localizada en el himen.⁵

2.1. TIPOS DE ENDOMETRIOSIS

Se han descrito tres tipos según las estructuras afectadas: Endometriosis superficial, quística de ovario (endometrioma) e infiltrante profunda.⁶

En la endometriosis superficial las lesiones se encuentran principalmente en el peritoneo pélvico² y suelen contener glándulas endometriales y estroma. Sin embargo, existe la posibilidad de no encontrar ambas estructuras debido a transformación hormonal o a una muestra de biopsia insuficiente, suponiendo un desafío diagnóstico.⁶ Se ha observado asociación entre el bajo peso corporal y una mayor frecuencia de consumo tabáquico con este tipo de endometriosis, así como un mayor riesgo de infertilidad primaria.⁷

El endometrioma se forma cuando el tejido endometrial ectópico dentro del ovario sangra y da como resultado un hematoma rodeado de doble parénquima ovárico. En 1/3 de las ocasiones se afectan ambos ovarios. En contraste con la mayoría de los quistes ováricos fisiológicos hemorrágicos, los endometriomas suelen tener paredes fibróticas, adherencias superficiales y contienen un fluido espeso marrón de aspecto parecido al chocolate.⁶ Esto es debido a que contienen productos sanguíneos degenerados como macrófagos con hemosiderina e histiocitos pigmentados que dan esa apariencia similar al chocolate en las imágenes laparoscópicas.⁴ En la endometriosis quística de ovario pueden desarrollarse anomalías epiteliales como hiperplasia compleja y atipia. A pesar de que se debate su importancia clínica, pueden constituir un potencial de transformación maligna.⁸ La frecuencia en la que aparecen varía del 17% al 44%, siendo dos veces más frecuentes en el ovario izquierdo.⁴ Pueden surgir endometriomas en la pared abdominal anterior, generalmente en la proximidad de una incisión quirúrgica, aunque estas lesiones pueden ocurrir en mujeres sin antecedentes de cirugía.

La endometriosis infiltrante profunda se define como una masa sólida que infiltra más de 5 mm el peritoneo subyacente. Se localiza más frecuentemente en el tabique recto-vaginal, recto, colon rectosigmoide, vejiga, uréter y otras estructuras pélvicas fibromusculares como los ligamentos uterinos.⁶ Es el tipo de endometriosis menos frecuente pero la más grave. La endometriosis profunda suele asociar un grado superior de fibrosis que junto a la posible invasión ureteral, vesical e intestinal pueden causar daños renales irreversibles y/o obstrucciones intestinales graves.

Los tres tipos de lesión pueden hallarse por separado o en combinación, y el componente inflamatorio asociado puede causar desde dolor hasta adherencias que obstruyan las trompas de Falopio y causar infertilidad. Por lo tanto, la enfermedad puede abarcar desde lesiones focales hasta lesiones de gran tamaño que hacen de ella una enfermedad sistémica crónica, compleja y grave en algunas pacientes.³

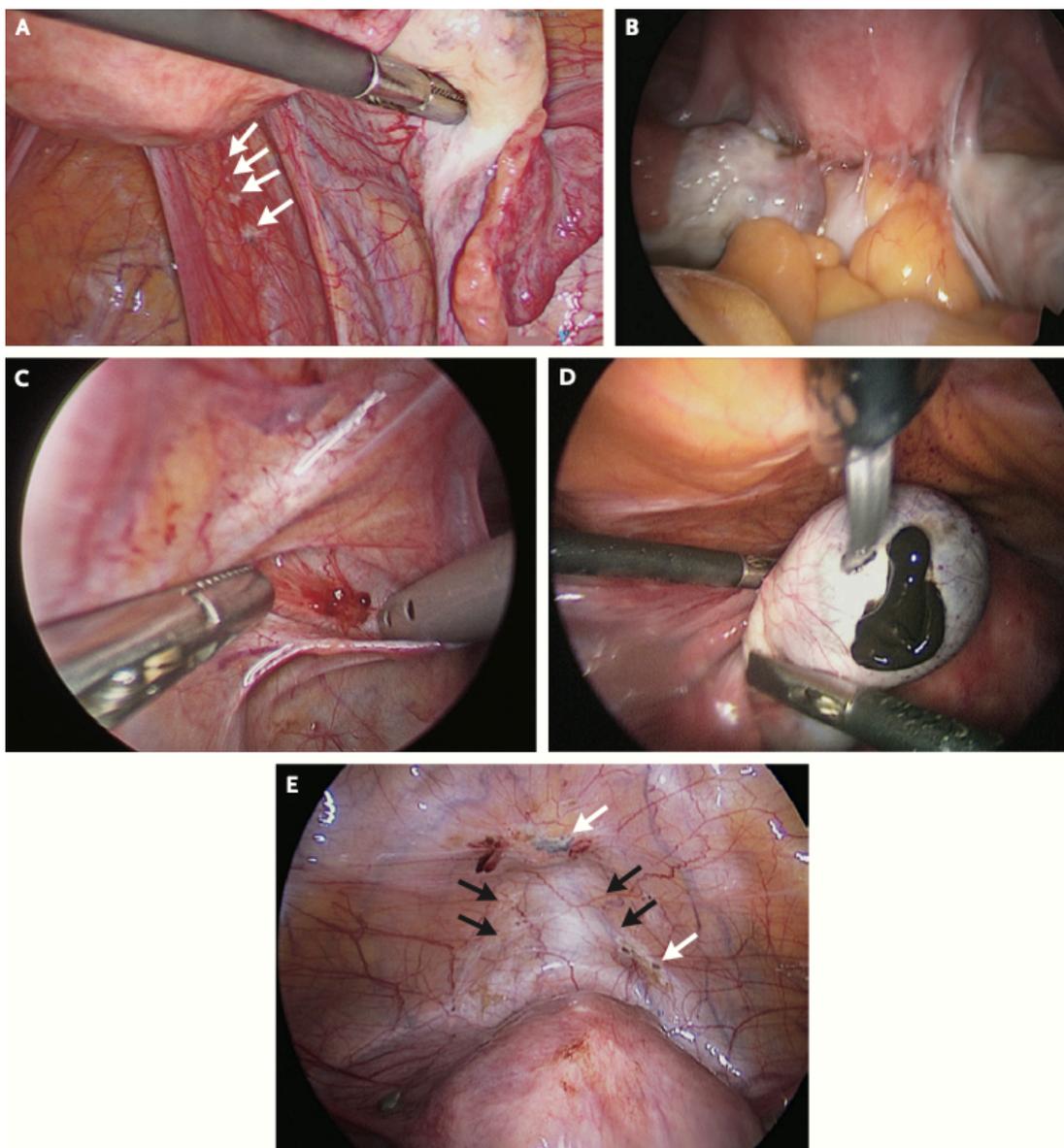


Figura 1. Tipos de endometriosis ⁹

La fotografía A muestra una endometriosis superficial con cuatro lesiones en la pared lateral de la pelvis derecha. En la fotografía B se observa una endometriosis extensa con adherencias intestinales al útero y obliteración del saco posterior. La fotografía C presenta una lesión endometriósica superficial peritoneal roja e hiperemia. La fotografía D muestra un endometrioma o “quiste de chocolate” en el ovario izquierdo. En la E se observa un nódulo vesical profundo (flechas negras) y lesiones endometriósicas peritoneales rojas, marrones y negras (flechas blancas).⁹

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

Según la Organización Mundial de la Salud la endometriosis afecta aproximadamente a 190 millones de mujeres en edad reproductiva en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 10% de las mujeres.² La prevalencia entre las mujeres asintomáticas varía del 2% al 11%, entre las mujeres con infertilidad se encuentra entre el 5% y el 50% y entre las mujeres hospitalizadas por dolor pélvico se encuentra entre el 5% y 21%. La prevalencia de endometriosis entre las adolescentes sintomáticas varía del 49% para aquellas con dolor pélvico crónico, al 75% para aquellas con dolor que no responde a tratamiento médico.⁹ Estos datos sugieren que la prevalencia de endometriosis en poblaciones sintomáticas es mucho mayor.⁶

Determinar la prevalencia de la endometriosis en la población general supone un reto debido a que hay mujeres asintomáticas y aquellas con síntomas pueden tener presentaciones variadas e inespecíficas.⁶ Además, la ausencia de biomarcadores específicos para su diagnóstico y seguimiento, y el hecho de que el diagnóstico definitivo normalmente requiera cirugía junto a un estudio anatómico-patológico explican la gran variabilidad en las cifras obtenidas.¹⁰

En cuanto a la incidencia de la endometriosis, al igual que con la prevalencia, la información obtenida es limitada. Tres estudios realizados en Estados Unidos han reportado una incidencia específica por edad de endometriosis diagnosticada histológica o laparoscópicamente en mujeres blancas que varía desde 160.4/100.000 personas por año hasta 298/100.000 personas por año. También existe diferencia en el pico de incidencia que describen estos estudios encontrándose los tres picos entre los 25 y 44 años.¹¹ Según el último estudio del ministerio de sanidad, no se han hallado estudios de incidencia o prevalencia de endometriosis publicados con datos de mujeres españolas.¹⁰

2.3. FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores asociados a un mayor riesgo de endometriosis es la exposición prenatal al dietilestilbestrol, el cual se ha relacionado con anomalías estructurales reproductivas y con la alteración de la expresión de los receptores estrogénicos. Se ha observado que las mujeres que han tenido bajo peso al nacer presentan mayor riesgo

de desarrollar endometriosis que las que tuvieron un peso normal o alto al nacer.^{9,11} El riesgo aumenta en las situaciones que suponen una exposición prolongada a estrógenos endógenos como son una menarquia temprana o menopausia tardía. Otros factores de riesgo son la nuliparidad, ciclos menstruales cortos (definidos por una duración ≤ 27 días), sangrado menstrual abundante, la obstrucción del flujo menstrual (por ejemplo, por anomalías Mülllerianas); mujeres altas (altura mayor de 172cm)⁶ y aquellas con un bajo índice de masa corporal y relación cintura-cadera.⁹ Un alto grado de ingesta de grasas transinsaturadas se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.^{6,11} La raza también puede ser un factor de riesgo, ya que se ha observado que la prevalencia de endometriosis es mayor en mujeres blancas y asiáticas en comparación con mujeres negras e hispanas.⁶ Los estudios difieren en los resultados respecto a la asociación de un mayor riesgo de endometriosis con la ingesta de alcohol y cafeína y con el hábito tabáquico.¹¹

Los factores asociados a un menor riesgo de desarrollar endometriosis incluyen la multiparidad, una mayor duración de la lactancia y una menarquia tardía (después de los 14 años)^{6,11}. El embarazo y la lactancia producen cambios hormonales entre los cuales se encuentra el aumento de los niveles de progesterona y prolactina pudiendo dificultar la implantación y/o el crecimiento de las lesiones endometriales.¹¹ En un estudio prospectivo se ha asociado un mayor consumo de ácidos grasos omega-3 de cadena larga con un riesgo reducido de endometriosis. Con respecto al riesgo de endometrioma, un estudio retrospectivo reportó que entre las mujeres con endometriosis peritoneal el endometrioma ovárico fue menos común en las mujeres que habían usado anticonceptivos orales en comparación con las que no lo habían hecho.⁶ No se ha podido determinar la asociación de la endometriosis con la actividad física debido a datos incongruentes. En estudios de casos y controles que se basan en los niveles de actividad física, se ha observado una disminución del riesgo de endometriosis de aproximadamente un 40-80% en mujeres que practicaban ejercicio regularmente; sin embargo, otros estudios obtienen datos no significativos.¹¹

2.4. FISIOPATOLOGÍA

La endometriosis es el resultado de la implantación de células endometriales ectópicas que crecen y generan una respuesta inflamatoria. La patogenia de esta enfermedad

parece ser multifactorial siendo el resultado de la combinación de la alteración inmunológica y de la señalización endocrina, el desequilibrio en la proliferación celular, la apoptosis y factores genéticos y epigenéticos.^{6,12} Estos múltiples factores interconectados pueden explicar la heterogeneidad y las diferencias entre los tres tipos principales de endometriosis, sugiriendo diferentes vías patogénicas. Es todavía desconocido el hecho de si todos los factores son patogénicos o si representan una característica del proceso fisiopatológico que normalmente se mide años después de la aparición de los síntomas.⁹ Una de las hipótesis es que la endometriosis es un fenómeno que puede ocurrir de manera intermitente en todas las mujeres durante los ciclos menstruales, pero que progresa a una enfermedad incapacitante solo en un subconjunto de ellas.¹² Se han propuesto varias teorías sobre la etiología de la endometriosis, aunque ninguna es capaz de explicar completamente su patogenia y todas las diferentes presentaciones de la enfermedad.^{4,12}

La teoría más conocida es la de la menstruación retrógrada de Sampson. Propone que el flujo retrógrado de la sangre menstrual y el tejido endometrial durante la menstruación a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal es el primer paso en el desarrollo de la enfermedad.¹ Esta teoría está respaldada por estudios en los que se observa una incidencia de endometriosis aumentada en las mujeres con obstrucciones del tracto genital que impiden el drenaje de la menstruación a través de la vagina incrementando así, el reflujo tubárico.⁶ También apoyan la menstruación retrógrada estudios que muestran una asociación de riesgo con un ciclo menstrual corto.⁹ Sin embargo, aunque hasta el 90% de las mujeres tienen menstruación retrógrada la mayoría de las mujeres no desarrollan endometriosis, lo que sugiere que hay factores adicionales involucrados. Además, esta teoría no explica los casos de endometriosis en niñas antes de la menarquia.^{6,12}

Las posibles teorías que explicarían la endometriosis premenárquica son la existencia de restos embrionarios müllerianos (siendo estas lesiones antecedentes preexistentes de la forma clásica de endometriosis) y el sangrado uterino neonatal que contiene células madre endometriales y se debe a la retirada de hormonas placentarias después del nacimiento.^{6,9,13}

La teoría de la metaplasia celómica sugiere que las células madre mesenquimales multipotentes sufren una reprogramación, derivadas de la médula ósea o de un nicho dentro del propio endometrio, y pueden diferenciarse en células epiteliales y estromales endometriales en sitios ectópicos.¹³ Estos cambios metaplásicos se ven influenciados por factores hormonales, inmunológicos o procesos inflamatorios.¹²

La hipótesis de la metástasis linfática y vascular se basa en el transporte de células endometriales a través de vasos linfáticos y sanguíneos a localizaciones ectópicas distantes. Por ello, se ha propuesto como otro origen de la endometriosis extrapélvica.^{9,13}

Los estrógenos son promotores clave del crecimiento celular endometrial. En las células estromales endometriósicas se ha observado un aumento de la expresión del factor esteroideogénico 1 (SF1), un factor de transcripción que favorece la expresión génica de la aromatasa (convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol). Por el contrario, los implantes endometriales ectópicos carecen de expresión de la hidroxisteroide-17 β -deshidrogenasa 2, que normalmente oxida el estradiol a su metabolito menos potente, la estrona. La desregularización de los receptores de progesterona o la alteración de las vías de señalización de la progesterona en los endometriosis eutópicos y ectópicos provoca una resistencia a la progesterona en hasta el 30% de las mujeres con endometriosis.¹³

La producción local de estrógenos y la pérdida de mecanismos protectores determinan un nivel más alto de estradiol que caracteriza a las mujeres con endometriosis. El microambiente estrogénico es capaz de activar macrófagos en el peritoneo con la consiguiente secreción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-1 β . Estos mecanismos inducen la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la activación del ciclo celular y la activación del gen antiapoptótico Bcl-2.¹² Por lo tanto, habiendo observado que el tejido endometriósico provoca una respuesta inmunitaria e inflamatoria localizada mediante la producción de citocinas y prostaglandinas, la disfunción del sistema inmunitario innato y adaptativo es evidente. Sin embargo, no está claro si la disfunción inmunitaria inicia la endometriosis o es una marca fisiopatológica del trastorno.⁹

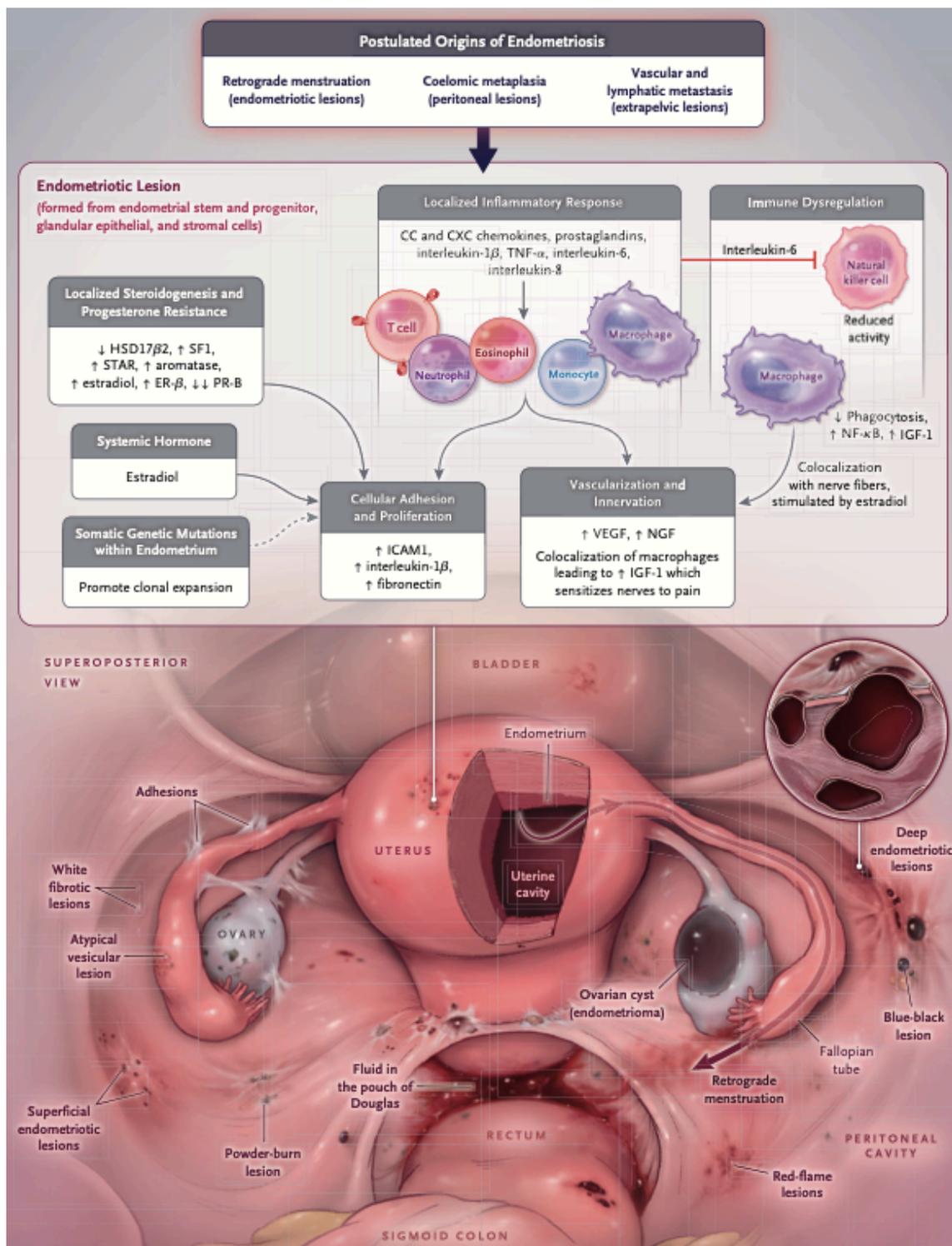


Figura 2. Teorías sobre la etiología de la endometriosis ⁹

El complejo microambiente endocrino y proinflamatorio en las lesiones endometrióticas no sólo promueve su proliferación y vascularización, sino también la nocicepción.⁹ Se ha demostrado un aumento de las fibras nerviosas y un desequilibrio

de las fibras nerviosas simpáticas y sensoriales en mujeres con dolor relacionado con la endometriosis. Los mecanismos propuestos para la sintomatología incluyen el papel de los estrógenos como neuromoduladores que rechazan selectivamente axones simpáticos mientras preservan la inervación sensorial; así como la estimulación de la sensibilización de los nervios periféricos por parte de la inflamación. En mujeres con endometriosis se ha observado un aumento de la transmisión neuronal glutamatérgica en la ínsula anterior y de la conectividad con el córtex prefrontal medial.⁹ Por ello, se ha sugerido que el dolor crónico induce cambios en el sistema nervioso central.⁶

La agregación familiar de la endometriosis se ha observado desde 1950 y la mayor prevalencia de endometriosis en mujeres emparentadas frente a las no emparentadas sugiere la presencia de factores genéticos predisponentes.¹³ Esto significa que los familiares de primer grado de las pacientes diagnosticadas de endometriosis tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar endometriosis. En estudios con gemelas se ha estimado que alrededor del 50% del riesgo de endometriosis es hereditario.^{9,14} La identificación de variantes genéticas que influyen en el riesgo de endometriosis podría ayudar a explicar su patogénesis.¹³ Con este fin, estudios genéticos en familias con múltiples casos de endometriosis han reportado regiones en cromosomas 7p15.2 y 10q26 portadoras de variantes de riesgo de endometriosis familiar, aunque estas variantes permanecen sin identificar.^{9,13} En un meta-análisis reciente en el que se estudiaron 28 polimorfismos se observó una asociación significativa con la endometriosis en 5: IFNG (CA) repeat, GSTM1 null genotype, GSTP1 rs1695, WNT4 rs16826658 y WNT4 rs2235529.¹⁴

La asociación entre la endometriosis y el cáncer de ovario ha suscitado interés en el papel de las mutaciones somáticas en genes implicados en el cáncer de ovario, especialmente PIK3CA y ARID1A.⁹ Asimismo, en estudios epidemiológicos no específicos se ha observado un riesgo aumentado de cáncer en pacientes con endometriosis profunda.¹³ Un estudio que analizó la secuenciación del exoma de las lesiones endometriósicas profundas reportó mutaciones somáticas en el 79% de las lesiones y mutaciones en los genes impulsores de cáncer ARID1A, PIK3CA, KRAS y PPP2PR1A en el 21% de las lesiones.¹⁵ La presencia de mutaciones impulsoras de

cáncer en células no malignas puede explicar en parte la naturaleza agresiva de las lesiones profundamente invasivas en comparación con las lesiones superficiales.⁶

2.5. CLASIFICACIÓN

La clasificación de la endometriosis más utilizada en la actualidad continúa siendo la basada en los criterios revisados de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Las lesiones se clasifican en función de su localización, diámetro, profundidad y la extensión de las adherencias observadas en la laparoscopia y se agrupan en 4 grados desde endometriosis mínima a severa de acuerdo con la extensión de la enfermedad observada.¹⁶ El estadio I o endometriosis mínima comprende de 1 a 5 puntos y por lo general hay pocas adherencias endometriósicas superficiales. El estadio II o endometriosis leve (6 – 15 puntos) incluye pocas lesiones peritoneales profundas aisladas o en combinación con lesiones superficiales y adherencias. En el estadio III o endometriosis moderada (16-40 puntos) se observa con frecuencia un endometrioma único o en combinación con endometriosis superficial o profunda y/o adherencias densas. Finalmente, el estadio IV o endometriosis severa (>40 puntos) se suele caracterizar por todo lo anterior, así como por endometriomas ováricos bilaterales y/o adherencias densas que pueden conducir a una obliteración parcial o completa de la pelvis menor o verdadera (estructura que contiene todos los órganos pélvicos). Sin embargo, no existe correlación entre la gravedad de los síntomas y el estadio de clasificación.^{6,13} Varios estudios reportan una correlación inversa entre las etapas avanzadas de la endometriosis y el pronóstico de los tratamientos de fertilidad.⁶

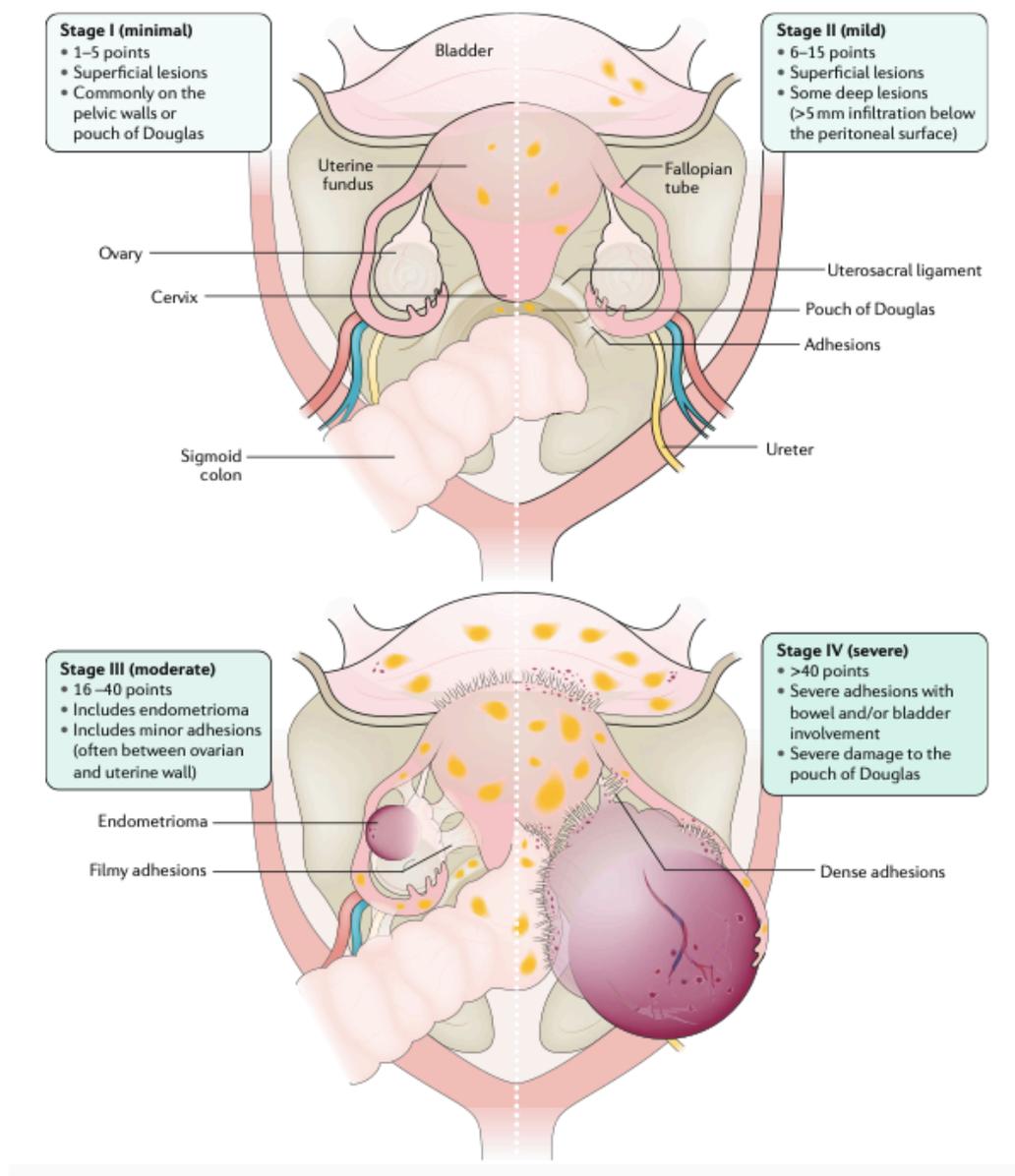


Figura 3. Sistema de clasificación de la endometriosis revisado de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva¹³

2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico en mujeres. El dolor puede no limitarse a la pelvis, no siempre ser cíclico y comúnmente se localiza en la zona lumbar. Los síntomas típicos incluyen: dismenorrea, dispareunia profunda, disquecia (dolor pélvico al defecar), disuria (dolor al orinar), esterilidad y dolor pélvico crónico. Aunque estos síntomas también pueden estar presentes en mujeres sin endometriosis,

ocurren con mucha menos frecuencia. En comparación con las mujeres sin endometriosis las mujeres afectadas tienen 10 veces más probabilidades de reportar dismenorrea y hasta 13 veces más probabilidades de dolor pélvico.¹⁷

En un estudio de 1000 mujeres con endometriosis la dismenorrea (79%) y el dolor pélvico (69%) fueron los síntomas más frecuentes reportados. Entorno al 30% de las mujeres del estudio presentó infertilidad y entre el 7 y 30%, una masa ovárica (endometrioma) que condujo con mayor frecuencia al diagnóstico. La dispareunia se presentó en el 45% de las mujeres aproximadamente y solamente el 2% se mostraron asintomáticas.¹⁸ Otros síntomas incluyen disfunción intestinal, sangrado uterino anormal, dolor lumbar o fatiga crónica, aunque son menos frecuentes. Se ha asociado un mayor número de síntomas con una mayor probabilidad de endometriosis.⁶

Las manifestaciones de la endometriosis dependen de su localización anatómica:

Si se presenta en la vejiga los síntomas comprenden disuria, hematuria macroscópica durante la menstruación, urgencia miccional, tenesmo, sensación de ardor, dolor suprapúbico, e incontinencia urinaria.

En caso de localizarse en los uréteres presentan síntomas como dismenorrea, dispareunia, síntomas urinarios, hidronefrosis, dolor costal y deterioro de la función renal.

La endometriosis en los ligamentos redondos produce síntomas de masa inguinal palpable y dolor pélvico, y en la región retrocervical y ligamentos uterosacros ocasiona dolor severo y dispareunia.

En el caso de que la endometriosis afecte a la vagina la sintomatología incluye dismenorrea, dispareunia, sangrado postcoital, menstruación de larga duración que no responde a tratamiento conllevando anemia.

Si se localiza en el colon rectosigmoide produce dolor cíclico durante la defecación, disquecia, hematoquecia cíclica, distensión abdominal, estreñimiento y diarrea catamenial.¹⁹

Mujeres con endometriosis torácica-diafragmática típicamente presentan dolor torácico con predominio de lado derecho, dolor escapular o cervical asociado a la menstruación, a veces irradiado al brazo, neumotórax, disnea y hemoptisis.^{6,19}

Los síntomas de la endometriosis si afecta al nervio ciático comprenden ciática cíclica, dolor de espalda, dolor en los glúteos, signo de Lasègue positivo, pérdida sensorial, debilidad muscular y paresia.¹⁹

Las mujeres que presentan endometriosis peritoneal pueden ser asintomáticas. Sin embargo, la endometriosis profunda se asocia frecuentemente con dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, síntomas del tracto urinario e infertilidad. Ésta última afecta hasta al 20% de las mujeres con endometriosis.¹⁹

Varias líneas de investigación recientes sugieren que la inervación pélvica está alterada en mujeres afectadas por endometriosis y proponen que las fibras nerviosas presentes en el endometrio eutópico y en lesiones endometrióticas tienen un importante papel en el dolor pélvico crónico. Se ha reportado una mayor densidad de fibras nerviosas en endometriosis profunda que en endometriomas y endometriosis peritoneal. Las lesiones de infiltración profunda que involucran el intestino son las más densamente inervadas de todos los tipos de lesiones, con hasta diez veces la densidad encontrada en las peritoneales y esto puede ayudar a explicar la mayor frecuencia con la que se presenta el dolor pélvico intenso en las pacientes con endometriosis profunda.²⁰

2.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la endometriosis es un proceso largo y difícil. Esto se debe en parte, a la variabilidad de su sintomatología y al hecho de que ésta no es específica de la endometriosis.^{3,6,9} Por otro lado, actualmente no existe ningún biomarcador o combinación de biomarcadores clínicamente relevante disponible para la detección de la enfermedad.¹³ Todo ello junto a la aceptación de normalidad del dolor menstrual por parte de las pacientes conlleva que pasen varios años hasta que la endometriosis sea diagnosticada.³ De acuerdo con los últimos datos de la Guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, se describen retrasos diagnósticos que van desde los 10 años en Alemania o Austria hasta los 4-5 años en Irlanda o

Bélgica.²¹ En España el retraso diagnóstico se sitúa en los 7 u 8 años.^{3,21} Como se puede observar, la presencia de retrasos en el diagnóstico es un fenómeno mundial que ocurre incluso en países con una atención médica universal. Los pacientes experimentan las consecuencias del retraso diagnóstico de múltiples maneras, incluyendo síntomas persistentes, impacto perjudicial proporcional en la calidad de vida, desarrollo de sensibilización central²², estrés psicológico y deterioro de la fertilidad⁹. La sensibilización central consiste en estímulos de dolor persistente generados por el tejido endometriósico a medida que avanza la enfermedad que dan como resultado una mayor percepción de dolor, incluso en regiones alejadas del propio tejido.²²

La laparoscopia con toma de biopsia y la posterior verificación histológica de glándulas endometriales y/o estroma se considera el método diagnóstico de elección de la enfermedad.^{6,9,13,21} Sin embargo, generalmente no se realiza una cirugía invasiva únicamente con fines diagnósticos si no hay intención de tratar quirúrgicamente¹³ debido a que los síntomas deben alcanzar un nivel de gravedad que justifique el riesgo que conlleva la cirugía.⁹ Además, la detección de endometriosis mediante laparoscopia se basa en la identificación visual de las lesiones, práctica que se ve desafiada por la apariencia heterogénea de las lesiones, su ubicación, en ocasiones, inaccesible (particularmente de la endometriosis infiltrante profunda) y la variabilidad interobservador.²² Por ello, en las guías se contempla la posibilidad de realizar un diagnóstico presuntivo no quirúrgico mediante los síntomas, signos y pruebas de imagen y de tratar empíricamente a la paciente.^{6,13,21,22} No obstante, la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento empírico no puede interpretarse como confirmación definitiva o exclusión del diagnóstico.⁶

Dentro del diagnóstico no quirúrgico se encuentran la exploración física y las pruebas de imagen.

En lo que respecta a la exploración física, sus hallazgos son variables dependiendo de las ubicaciones y el tamaño de las lesiones. Los datos que sugieren endometriosis incluyen sensibilidad en el examen vaginal, nódulos en el fórnix posterior, masas anexiales e inmovilidad o lateralización del cuello uterino o el útero. Este último se debe probablemente a la afectación asimétrica de un ligamento uterosacro provocando

que se acorte y tire del cuello uterino hacia ese lado del cuerpo. Ocasionalmente, se podrá visualizar una lesión de endometriosis en el cuello uterino o en la mucosa vaginal.⁶ La precisión de diagnóstico de endometriosis varía del 86% al 99% según la ubicación anatómica. La precisión es menor para la endometriosis profunda, aunque se ha observado que el examen durante la menstruación mejora la detección.²² Si bien los hallazgos del examen físico son útiles, éste también puede ser normal y por ello, la falta de hallazgos no excluye la enfermedad.⁶

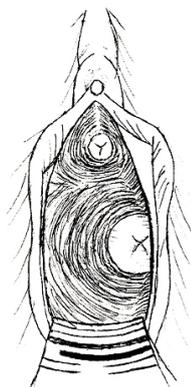


Figura 4. Desplazamiento lateral del cuello uterino que se puede documentar mediante un examen visual con un espéculo.⁶

Las imágenes son de poca utilidad para identificar la más prevalente de las tres presentaciones descritas anteriormente: lesiones peritoneales superficiales. Sin embargo, los endometriomas pueden identificarse fidedignamente mediante ecografía transvaginal o resonancia magnética nuclear con una sensibilidad y especificidad superior al 90%, siendo de primera línea la ecografía debido su bajo coste y a su mayor accesibilidad frente a la resonancia magnética nuclear.⁹ El endometrioma rara vez es la única manifestación de la endometriosis y, a menudo, es indicativo de una endometriosis más extensa y profunda.¹³ Un especialista capacitado puede identificar endometriosis profunda y adherencias que involucran órganos pélvicos con ecografía transvaginal. La resonancia magnética tiene una sensibilidad del 94% para detectar endometriosis profunda, pero la especificidad es solo del 79%.⁹

La endometriosis localizada en la pared abdominal se visualiza en la ecografía como una masa hipoeoica, vascular y/o sólida (aunque pueden presentarse cambios quísticos). Los márgenes son irregulares, a menudo espiculados y puede parecer que infiltran los tejidos adyacentes.⁶

La endometriosis torácica se puede identificar mediante tomografía computarizada y resonancia magnética. La resonancia magnética diagnóstica con precisión la endometriosis torácica en hasta el 95% de los casos.⁶

La combinación de los síntomas, la exploración física y las pruebas de imagen mejora la capacidad de diagnóstico clínico de endometriosis.^{6,22}

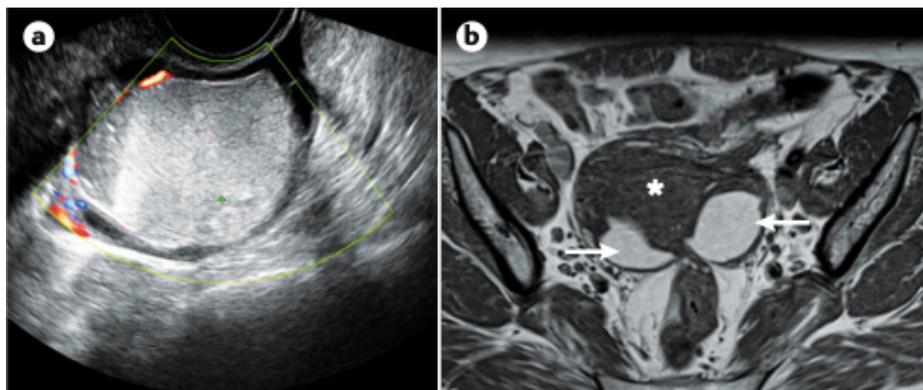


Figura 5. Panel a: Ecografía transvaginal Doppler de un endometrioma izquierdo con la presentación típica de vidrio esmerilado unilocular y mínima vascularización. **Panel b:** Resonancia magnética potenciada en T1 de una pelvis con endometrioma bilateral. Debido a su proximidad a menudo se les denomina "kissing ovaries".¹³

Igualmente, se ha observado que la concentración sérica del antígeno cancerígeno CA-125 puede estar elevada en mujeres con endometriosis (cifra superior a 35 unidades/mL). Sin embargo, otras enfermedades, en particular el carcinoma de ovario, también elevan sus concentraciones séricas.⁶ Por ello, la última versión disponible de la guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) recomienda no utilizar biomarcadores en el tejido endometrial, fluidos menstruales o uterinos y/o biomarcadores inmunológicos incluido el CA-125 en plasma, orina o suero para diagnosticar endometriosis.²¹

Como se ha comentado anteriormente la laparoscopia con posterior confirmación histológica es el diagnóstico "gold standard" de la endometriosis. Las indicaciones para la exploración quirúrgica incluyen el diagnóstico de dolor pélvico persistente refractario a tratamiento, la evaluación de los síntomas graves que limitan la función y el tratamiento de anomalías anatómicas, como las lesiones de la vejiga. La cirugía, casi siempre laparoscópica, permite tanto el diagnóstico como el tratamiento definitivo.⁶ La confirmación del diagnóstico de endometriosis conlleva efectos

beneficiosos en los ámbitos emocionales, sociales y laborales de las mujeres con dolor pélvico crónico.¹⁷

Durante la realización de la laparoscopia, las áreas de endometriosis peritoneal aparecen como parches elevados en forma de llama, opacidades blanquecinas, decoloraciones de color marrón amarillento, ampollas translúcidas o islas de forma irregular rojizas o azul rojizas. El aspecto de algunas lesiones azules/marrones se ha descrito como “quemaduras de polvo”. En raras ocasiones, la endometriosis aparece como una masa polipoide pudiendo imitar el aspecto de un tumor maligno.⁶ Una de las recomendaciones de la ESHRE respecto al diagnóstico laparoscópico es la confirmación de una laparoscopia positiva mediante histología, ya que una histología positiva confirma el diagnóstico.²¹ Sin embargo, una histología negativa no excluye el diagnóstico ya que puede ser resultado de un muestreo inadecuado.^{6,21} Por ello, las mujeres con lesiones clásicas de endometriosis en la laparoscopia pero con histología negativa reciben el tratamiento propio de endometriosis.⁶ La segunda recomendación de la ESHRE es la obtención de tejido para histología en las mujeres sometidas a cirugía por endometrioma ovárico y/o enfermedad infiltrante profunda para excluir casos raros de malignidad.²¹

2.8. TRATAMIENTO

Dado que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente, los tratamientos médicos se centran en establecer un entorno hipoestrogénico o hiperprogestágeno. Sin embargo, el tratamiento médico no erradica la enfermedad y las lesiones y síntomas suelen reaparecer al interrumpir la terapia.¹³ Según el Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la endometriosis es una enfermedad crónica que requiere un plan de manejo de por vida cuyo objetivo sea el de maximizar el uso del tratamiento médico y evitar procedimientos quirúrgicos repetidos.²³ Las decisiones de tratamiento son individualizadas y tienen en cuenta la presentación clínica (por ejemplo, dolor, infertilidad, masa), la gravedad de los síntomas, la extensión y la localización de la enfermedad, los deseos reproductivos, la edad de la paciente, los efectos secundarios de la medicación, las tasas de complicaciones quirúrgicas y el coste.^{9,13,17,23} Además, el tratamiento de la endometriosis, en particular, la enfermedad que afecta al intestino, vejiga o uréteres requiere un manejo

multidisciplinar.⁹ A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, actualmente no existe un tratamiento óptimo.²³ Asimismo, aproximadamente el 50% de las mujeres con endometriosis tienen síntomas recurrentes durante un periodo de 5 años independientemente del enfoque del tratamiento.⁹

2.8.1. Tratamiento médico

El tratamiento hormonal para el dolor asociado con la endometriosis se enfoca en la supresión de estrógeno local o sistémico, la inhibición de la proliferación e inflamación tisular, o ambos.⁹ Actualmente, las opciones de tratamiento médico incluyen analgésicos no esteroideos, anticonceptivos hormonales (combinados y progestágenos), análogos de la hormona liberadora de gonadotropina e inhibidores de la aromatasa. El hecho de no haber datos que respalden un tratamiento o una combinación de tratamientos sobre otros, conlleva que la elección del tratamiento deba de ser individualizada, como se ha comentado anteriormente.^{21,23} Cabe destacar que las intervenciones médicas no mejoran la fertilidad, ni disminuyen los endometriomas, ni tratan las complicaciones de la endometriosis profunda, como la obstrucción ureteral. Las mujeres con estos problemas deberán recibir una terapia dirigida.²³

Los anticonceptivos combinados (estrógenos y progestágenos) pueden establecer un entorno hiperprogestágeno e inducir decidualización y la posterior atrofia del tejido endometrial.^{3,13,23} Además, el componente estrogénico produce una inhibición central de la secreción de gonadotropinas, inhibiendo la ovulación y reduciendo los niveles séricos de estrógenos.¹³ La administración continua, en lugar de cíclica, de los anticonceptivos combinados suele producir amenorrea, lo que resulta beneficioso en las mujeres con dismenorrea.^{13,23} Los tratamientos combinados de estrógenos y progestágenos incluyen píldoras anticonceptivas orales combinadas, parches transdérmicos y anillos vaginales.²³ En la actualidad hay estudios en los que se observa la efectividad de los anticonceptivos hormonales para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis^{13,17,21,23}, así como, estudios que no obtienen pruebas suficientes para emitir un juicio.^{21,23,24} A pesar de ello, los anticonceptivos hormonales se prescriben como tratamiento de primera línea para el dolor asociado a la endometriosis.^{9,13,21,23,24} Esto se debe a que pueden utilizarse a largo plazo, son bien tolerados, relativamente

baratos y fáciles de usar, y proporcionan beneficios adicionales como la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de endometrio.^{21,23}

En el caso de que las pacientes presenten contraindicaciones de anticonceptivos combinados, una alternativa terapéutica son los progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, levonorgestrel y dienogest que inducen la atrofia de los implantes endometriales.^{3,13,17,25} Los mecanismos de acción propuestos adicionales incluyen la inhibición de la angiogénesis y la supresión de las metaloproteinasas de la matriz. Estas enzimas juegan un importante papel en el crecimiento e implantación del endometrio ectópico.²⁵ Una de las ventajas del tratamiento con sólo progestágenos es que evita el riesgo tromboembólico relacionado con los estrógenos que se observa con los anticonceptivos combinados. En comparación con los análogos de la GnRH de los que hablaremos a continuación, el tratamiento con progestágenos en dosis altas no se relaciona con pérdida ósea y es menos costoso. No obstante, los progestágenos también tienen efectos secundarios como sangrado uterino irregular, amenorrea (dienogest), aumento de peso y cambios de humor. Además, el uso a largo plazo del acetato de noretindrona puede conducir a una reducción significativa del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y a un aumento significativo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Por ello, los niveles de lípidos se deben monitorizar en terapias a largo plazo.²³

Existe evidencia de calidad moderada de que el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es efectivo en el tratamiento de la dismenorrea.^{13,21,24,25} También se ha demostrado una mejora de los síntomas asociados con la endometriosis rectovaginal y una disminución significativa en la extensión de la enfermedad observada a través de laparoscopia.²⁵

Finalmente, se ha argumentado que el inicio de los anticonceptivos hormonales en niñas jóvenes debido a una dismenorrea primaria podría ser indicativo del diagnóstico de endometriosis profunda en etapas posteriores de la vida.²¹

La analgesia para el dolor asociado con la endometriosis consiste en una combinación de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁹, aunque no hay datos de alta calidad que hayan demostrado que los AINE sean superiores al placebo en el tratamiento del dolor pélvico.^{17,21,23,24} El uso de los AINE se basa en su fácil

disponibilidad, bajo costo, perfil de efectos secundarios aceptable y datos de ensayos que demuestran consistentemente una reducción efectiva de la dismenorrea primaria.^{21,23} La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor recomienda los opioides para el dolor intenso y de corta duración durante los eventos agudos, pero no para las condiciones de dolor crónico. Para este tipo de dolor recomiendan estrategias de tratamiento que se enfocan en mejorar la calidad de vida, especialmente aquellas que integran tratamientos conductuales y físicos.⁹ Los AINE suelen combinarse con una terapia hormonal anticonceptiva. Sin embargo, las mujeres que desean concebir deben utilizar los AINE solos, así como, evitar los inhibidores selectivos de la COX-2 (Celecoxib, rofecoxib y valdecoxib), ya que algunos estudios indican que pueden impedir o retrasar la ovulación.²³ De hecho, rofecoxib ha sido retirado del mercado en muchos países debido a efectos secundarios graves.²¹

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son tratamientos de segunda línea. Suprimen la función hipofisaria produciendo un medio hipoestrogénico. Es probable que el dolor relacionado con la endometriosis se trate mediante la inducción de la amenorrea y atrofia endometrial. El estado hipoestrogénico es la principal fuente de efectos adversos como sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido, cefalea y disminución de la densidad ósea, dificultando su uso a largo plazo.^{9,13,23} Por ello y para reducir los efectos negativos de la privación de estrógenos y permitir periodos de tratamiento más largos, se ha defendido la terapia complementaria con acetato de noretindrona o una combinación de estrógenos y progestágenos. La teoría subyacente del tratamiento de adición es la “hipótesis del umbral de estrógenos”, que sostiene que la cantidad de estrógeno y/o progestágeno necesaria para evitar los efectos adversos es menor que la que estimularía la endometriosis.²⁵ A pesar de ello, la terapia complementaria es costosa y sólo se recomienda en pacientes seleccionadas que no responden al tratamiento de primera línea.⁹

Al igual que los agonistas, los antagonistas de la GnRH inhiben la secreción de gonadotropina y producen un ambiente hipoestrogénico, pero tienen la ventaja de inducir un rápido descenso de los estrógenos, evitando así el aumento inicial de la secreción de la hormona foliculoestimulante y de la hormona luteinizante.⁹ El ambiente hipoestrogénico es dependiente de la dosis e inhibe la proliferación de las células

endometriósicas. El alivio de los síntomas y los efectos adversos como fenómenos vasomotores, atrofia vaginal y pérdida de masa ósea, también son dosis-dependientes. Los antagonistas de la GnRH ofrecen una opción de tratamiento para las mujeres que no responden a los AINE, los anticonceptivos combinados o progestágenos solos, y son más fáciles de dosificar que los análogos de la GnRH (vía oral frente a vía intramuscular).²³

El danazol es un derivado de la 17α -etinilestosterona y actúa principalmente inhibiendo el pico de LH y la esteroidogénesis y aumentando los niveles de testosterona libre.^{23,25} Frena la pérdida ósea en mujeres en tratamiento con agonistas de la GnRH.³ Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, la inhibición directa de enzimas ováricas responsables de la producción de estrógenos y la inhibición del crecimiento del implante endometriósico.^{3,23} En comparación con el placebo, el tratamiento con danazol fue más eficaz para aliviar el dolor relacionado con la endometriosis. Sin embargo, a pesar de que el danazol proporciona un alivio del dolor comparable al de los análogos de la GnRH, no es tan bien tolerado debido a sus comunes efectos adversos hiperandrogénicos (hirsutismo, acné, aumento de peso, tono de voz más grave).^{23,25}

La producción localizada de aromatasa y la formación de estradiol por lesiones endometriósicas han impulsado el uso exitoso de los inhibidores de la aromatasa en mujeres refractarias a la terapia hormonal, aunque no están aprobados para el tratamiento de la endometriosis.¹³ Por ello y sus graves efectos adversos, los inhibidores de la aromatasa sólo deben prescribirse cuando se hayan agotado todas las opciones de tratamiento médico o quirúrgico.²¹

2.8.2. Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica de las lesiones endometriósicas se ofrece a mujeres que no responden a la terapia medica o que tienen síntomas recurrentes. Las desventajas de la cirugía incluyen el riesgo de lesionar intestino o vejiga, la posible reducción ovárica si se realiza una cirugía ovárica y la formación de adherencias, además de los riesgos quirúrgicos comunes. La resección quirúrgica puede ser conservadora (tratamiento de las lesiones de endometriosis mediante ablación o resección), definitiva (histerectomía, con o sin ovariectomía además de la resección de la endometriosis) o

radical (extracción de todos los implantes visibles en el momento de la cirugía). Se ha observado una reducción de la dispareunia y una mejor calidad de vida con la resección radical.²³

En el caso de los endometriomas, los objetivos del tratamiento deben de ser descartar malignidad y eliminar en su totalidad el endometrio ectópico ovárico. La vaporización con láser o la electrocoagulación de los endometriomas sin la extirpación de la pseudo-cápsula se asocia con un riesgo significativamente más alto de recurrencia del quiste. El tratamiento de la endometriosis profunda se realizará en los casos en los que las lesiones sean sintomáticas. Se deberá realizar una escisión quirúrgica completa y en un solo procedimiento.³

La histerectomía con salpingooforectomía bilateral suele reservarse a mujeres que hayan cumplido su deseo genésico y sean refractarias a tratamientos conservadores. La menopausia quirúrgica resultante de este procedimiento provoca la atrofia del tejido endometriósico.^{21,25} El dolor asociado a la endometriosis es la principal indicación de histerectomía entre las mujeres de 30 a 34 años, representando el 18% de todas las histerectomías en los Estados Unidos. Aproximadamente la mitad del 60% de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular entre las mujeres con endometriosis se atribuye a la alta tasa de menopausia quirúrgica.⁹

Los procedimientos de transección de nervios que incluyen la ablación laparoscópica del nervio utero-sacro y la neurectomía presacral se han propuesto como otra opción terapéutica.²³ No obstante, varios estudios reportan que la ablación laparoscópica del nervio utero-sacro no mejora el dolor pélvico ni ofrece ningún beneficio añadido más allá de los que puede conseguir la cirugía y la ESHRE la desaconseja. En cambio, la neurectomía presacral que consiste en la interrupción de la inervación simpática al útero, según la ESHRE, es eficaz como procedimiento adicional a la cirugía conservadora para reducir el dolor asociado a la endometriosis, pero es un procedimiento potencialmente peligroso. Por ello, estas técnicas son excepcionales.^{13,21,25}

Las opciones no farmacéuticas como la acupuntura y el uso local de toxina botulínica pueden mejorar el componente musculoesquelético del dolor pélvico. Además, un

aumento en la dieta del consumo de verduras y frutas puede ejercer un efecto antiinflamatorio y ser beneficioso para los síntomas de la endometriosis.^{9,23}

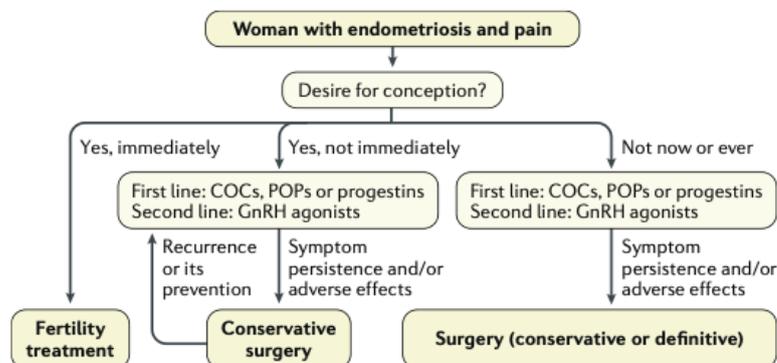


Figura 6. Algoritmo para el manejo del dolor asociado a la endometriosis de acuerdo con las pautas de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.¹³

3. OBJETIVOS

- Revisión de los conocimientos actuales sobre la endometriosis: epidemiología, factores de riesgo, patogénesis, clínica, diagnóstico y tratamiento.
- Estudio de la asociación de la endometriosis con la infertilidad. En caso de embarazo, revisión de las posibles complicaciones obstétricas.
- Estudio de la relación entre la endometriosis y el cáncer de ovario.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando como buscadores principales OVID MEDLINE, EMBASE, UpToDate y Cochrane en la biblioteca de Osakidetza del Hospital Universitario de Cruces. Además, también se han considerado dada su trascendencia las guías de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Asimismo, con el objetivo de tener una noción de la realidad de la endometriosis en nuestro país, se han tenido en cuenta el estudio para conocer la prevalencia, morbilidad atendida y carga que supone la endometriosis para el Sistema Nacional de Salud de 2020, así como la guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Para realizar la búsqueda de artículos, se han utilizado diferentes palabras claves con distintas combinaciones: “endometriosis”, “infertility”, “ovarian cancer”, “superficial endometriosis”, “endometrioma”, “deep infiltrating endometriosis”, “pathogenesis”, “treatment”, “combined oral contraceptive pill”, “endometriosis-associated pain”, “infertility and peritoneal fluid”, “endometriosis and obstetric outcomes”, etc. De los resultados se seleccionaron los artículos más destacados (en inglés) teniendo en cuenta las fechas de publicación más recientes y las revistas con mayor índice de impacto.

Entre los artículos, se han revisado desde ensayos clínicos, a meta-análisis y distintas revisiones bibliográficas publicadas en revistas de interés científico internacional. La mayor parte de la búsqueda se ha centrado en artículos recientes, con publicaciones de los últimos 10 años, excepto en lo referido a la teoría etiológica de la endometriosis de Sampson o al sistema de clasificación de la endometriosis revisado de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, aún hoy en día aceptados por la comunidad científica. Además, en los estudios referentes a la fisiopatología que relaciona la endometriosis con la infertilidad se ha recurrido a bibliografía de hasta 20 años anteriores debido a su publicación en revistas de alto índice de impacto. De hecho, dichos estudios son citados en artículos actuales.

Además del filtrado por fecha de publicación, se ha limitado la búsqueda con otros filtros adicionales tales como “free full text”, idioma “inglés y español” y otros en función de las necesidades de búsqueda.

En primer lugar, se realizó una búsqueda amplia con el fin de conocer las localizaciones más habituales de la enfermedad, los subtipos que la componen, así como la prevalencia e incidencia de la endometriosis en todo el mundo.

Posteriormente, se hizo una revisión de los factores de riesgo asociados a la endometriosis, su fisiopatología y manifestaciones clínicas. También se revisó la clasificación de endometriosis más utilizada en la actualidad y las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles.

A continuación, se estudió la potencial asociación de la endometriosis con la infertilidad a fin de descubrir la contribución de esta enfermedad a su etiopatogenia. Para ello, se analizaron las diferentes teorías propuestas a lo largo de los años. De la misma manera, se estudió la asociación entre el cáncer de ovario y la endometriosis

teniendo como objetivo la manifestación de un posible mayor riesgo al que están expuestas las mujeres con endometriosis.

De las más de 200 publicaciones revisadas, tan solo 54 cumplían los criterios de inclusión de la revisión bibliográfica, quedando excluidos aquellos artículos que no mostraban resultados estadísticamente significativos, cuyos datos estaban obsoletos o no tenían especial relevancia dadas las limitaciones de extensión del trabajo.

Finalmente, se ha realizado una discusión y un análisis final de los datos encontrados.

Todo el documento ha sido realizado bajo la tutorización del Dr. Javier Díez García, médico ginecólogo del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces, profesor asociado de la asignatura de Ginecología en la UPV/EHU y especialista en este campo.

5. RESULTADOS

5.1. ASOCIACIÓN ENTRE ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin el uso de métodos anticonceptivos.¹ Se estima que aproximadamente entre el 30% y 50% de las mujeres con endometriosis tienen problemas de fertilidad. Recíprocamente, la endometriosis se identifica en el 25%-50% de las mujeres con infertilidad.²⁶ De hecho, entre las mujeres infértiles la endometriosis es la enfermedad ginecológica más observada.¹ Otros estudios han confirmado que las mujeres infértiles tienen entre 6 y 8 veces más probabilidades de padecer endometriosis que las fértiles.²⁷ Por ello, la endometriosis se sospecha como posible causa de infertilidad, especialmente en las mujeres sintomáticas.¹³ Sin embargo, los mecanismos subyacentes que vinculan la endometriosis y la infertilidad siguen siendo difíciles de determinar.^{1,13,17,26,27}

Se ha reportado una tasa de fecundidad en parejas en edad reproductiva sin problemas de fertilidad de entre el 15% y el 20% mensual, mientras que la tasa de fecundidad en mujeres con endometriosis no tratadas se estima entre el 2% y el 10%.²⁷ Además, se ha observado que las mujeres con endometriosis leve tienen una probabilidad significativamente menor de quedarse embarazadas en un plazo de 3 años que las mujeres infértiles con pelvis normal (36% frente al 55% respectivamente).²⁸

Prescott J. et al. en 2016 publicaron un estudio de cohortes prospectivo que incluía datos de 58.427 enfermeras casadas premenopáusicas menores de 40 años desde el año 1989 hasta 2005. Estas enfermeras eran participantes del estudio de cohortes prospectivo Nurses' Health Study II, constituyendo ésta una de las mayores investigaciones prospectivas sobre los factores de riesgo de las principales enfermedades crónicas en las mujeres. En el estudio de Prescott J. et al se observó que, en comparación con las mujeres sin antecedentes de endometriosis, las mujeres con endometriosis tienen un riesgo dos veces mayor, ajustado por edad, de infertilidad. Además, esta relación fue evidente sólo entre las mujeres menores de 35 años y las que presentaban un IMC menor de 25 kg/m².²⁹

Aunque la endometriosis en estadio I o II puede identificarse durante una evaluación de la infertilidad, no se sabe con certeza si la enfermedad en estadios tempranos es la causa de la infertilidad en estas mujeres. Se ha observado que la endometriosis leve parece promover vías inflamatorias mientras que la enfermedad avanzada provoca una alteración anatómica además de la respuesta inflamatoria.²⁶ El estudio de Bulun S.E. et al. propone la hipótesis de que la endometriosis mínima/leve está asociada a una respuesta inflamatoria que resulta de la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas y quimiocinas en el líquido peritoneal.³⁰ Gupta S. et al. reportan que este proceso inflamatorio afecta a la función ovárica, tubárica y endometrial conduciendo a una foliculogénesis, fertilización y/o implantación defectuosa.³¹

En concordancia con esto, en el estudio realizado por Lyons R.A. et al. también se reportó que el microambiente peritoneal difiere en las mujeres con endometriosis. Las sustancias contenidas en el líquido peritoneal de estas mujeres interfieren con la captura de óvulos y perjudican la motilidad de los espermatozoides. El líquido peritoneal entra en la trompa de Falopio y por lo tanto está en contacto directo con el epitelio tubárico, afectando así al transporte. En este estudio se demostró que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis deteriora la acción ciliar de las trompas uterinas, obteniendo como consecuencia una reducción de la fertilidad.³²

Santulli P. et al. en 2015 publicaron un estudio de cohortes prospectivo en la Human Reproduction Journal en el que incluyeron 235 mujeres no embarazadas, menores de

42 años y sometidas a cirugía por una afección ginecológica benigna. En él observaron concentraciones significativamente mayores de marcadores de estrés oxidativo en los fluidos peritoneales de mujeres con endometriosis, especialmente de aquellas que presentaban la forma infiltrante profunda con afectación intestinal, en comparación con controles sin endometriosis.³³

Por otro lado, diferentes estudios han investigado los cambios en la composición del líquido folicular de mujeres con endometriosis. En este sentido, las evidencias de marcadores de estrés oxidativo en el microambiente folicular de estas mujeres sugieren que no sólo su líquido peritoneal, sino que también su líquido folicular puede contener sustancias perjudiciales para la adquisición de la competencia ovocitaria.³⁴ En 2016 Da Broi M.G. et al. publicaron un estudio en el que demostraron la presencia de daño oxidativo en el ADN, representado por concentraciones más altas de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina en el microambiente folicular de estas mujeres, siendo un posible mecanismo implicado en el deterioro de la calidad ovocitaria.³⁵

La endometriosis avanzada (estadios III, IV) se asocia con adherencias y anatomía pélvica distorsionada. Estos cambios pueden afectar la liberación o la captación de ovocitos, alterar la motilidad de los espermatozoides, causar contracciones miometriales desordenadas y afectar la fertilización y el transporte de embriones.^{26,28} En un estudio con monos con endometriosis inducida experimentalmente la tasa de embarazo fue de aproximadamente el 40% en los controles normales, pero solo del 12% en animales con endometriosis avanzada y del 0% en el caso de existir adherencias ováricas.²⁶ Otro estudio reporta que en las pacientes en estadios avanzados de endometriosis el entorno folicular se caracteriza por un aumento del estrés oxidativo y de la mieloperoxidasa (marcador de activación leucocitaria). Este aumento se correlaciona con una disminución de la calidad y fertilidad de los ovocitos.¹

El marcador de calidad del ovocito se refleja a través del número de ovocitos maduros recuperados y las tasas de fertilización observadas en los resultados de la fertilización in vitro. Se sugiere que la inflamación afecta a la calidad del ovocito indirectamente mediante las citocinas que se encuentran en el líquido peritoneal alterando la foliculogénesis. Esto conlleva consecuencias para la maduración y fertilización del ovocito.¹

También se ha sugerido una menor reserva ovárica en mujeres con endometriosis avanzada, especialmente en aquellas que presentan endometriomas. Sanchez A.M. et al. reportan que el endometrioma contiene factores mediadores de daño celular, enzimas proteolíticas y moléculas inflamatorias en concentraciones muy superiores a las presentes en el suero o en otros tipos de quistes. Factores como el hierro o las especies reactivas de oxígeno presentes en altas concentraciones en el endometrioma, pueden ser absorbidos por el tejido sano del ovario con el que está en contacto directo. Además, la mayoría de autores están de acuerdo en que la densidad folicular en el tejido sano es al menos dos veces mayor que en el tejido que se encuentra alrededor del endometrioma.³⁶

Asimismo, en el estudio de cohortes prospectivo de Alborzi S. et al., en el cual se evaluó el efecto de la quistectomía laparoscópica sobre la reserva ovárica de pacientes con endometriomas, se observó una disminución del nivel de la hormona antimulleriana y un aumento de la hormona foliculoestimulante después de la intervención quirúrgica, especialmente en pacientes mayores y en aquellas con endometriomas bilaterales. Los resultados de este estudio junto con otros informes sugieren que la extirpación de la corteza ovárica podría estar involucrada en la disminución de la reserva ovárica justo después de la cirugía. Sin embargo, una disminución continua de la reserva ovárica después de la quistectomía podría atribuirse a otro mecanismo diferente, debido a que hubo pacientes que mostraron niveles más altos de hormona antimulleriana un año después de la cirugía que un mes después de la misma. Por lo tanto, estos datos sugieren que los niveles séricos de hormona antimulleriana disminuidos por la quistectomía pueden recuperarse.³⁷

El estudio prospectivo de Oral E. et al. reportó que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis avanzada ejerce una acción inhibitoria sobre la motilidad de los espermatozoides, contribuyendo así a la infertilidad de estas pacientes.³⁸ De igual modo, se ha observado en varios estudios que las citocinas, macrófagos y factores de crecimiento presentes en el líquido peritoneal de mujeres infértiles con endometriosis pueden alterar la permeabilidad o integridad de la membrana espermática, inducir la fragmentación del ADN espermático y alterar la interacción entre el espermatozoide y el epitelio de la trompa uterina.³⁴ En concordancia con lo anterior, otro estudio más

actual de Borelli V. et al. publicado en 2020, informa de una mayor representación de la población de mastocitos en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis, y reporta que la interacción de los espermatozoides con la superficie de los mastocitos induce una respuesta significativa de degranulación de estos últimos en el líquido peritoneal, modulando directamente la función de los espermatozoides además de la motilidad.³⁹

El Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva informa de un aumento de los anticuerpos IgG e IgA en el endometrio de mujeres con endometriosis, pudiendo ser otro mecanismo mediante el cual se altere la receptividad endometrial y la implantación embrionaria. De igual modo, reportan que estas mujeres pueden tener trastornos endocrinos y ovulatorios como disfunción de la fase lútea, crecimiento folicular anormal o picos prematuros y múltiples de la hormona luteinizante. También se ha observado que los embriones de mujeres con endometriosis parecen desarrollarse más lentamente en comparación con los embriones de mujeres con enfermedad tubárica.²⁷

5.1.1. Endometriosis y complicaciones obstétricas

Históricamente se consideraba que el embarazo ejercía un efecto positivo sobre la endometriosis y sus síntomas dolorosos ⁶ debido no sólo al bloqueo de la ovulación que evita el sangrado del tejido endometriósico, sino también a los diferentes cambios metabólicos, hormonales, inmunológicos y angiogénicos relacionados con el embarazo.⁴⁰ Sin embargo, varios estudios han reportado una asociación entre la endometriosis y complicaciones durante el embarazo como perforación intestinal, hemoperitoneo, apendicitis aguda y endometriomas ováricos rotos o infectados.⁶

El meta-análisis de Zullo F. et al., en el que se analizaron datos de 1.924.144 mujeres, informó de peores resultados de embarazo en las mujeres con endometriosis, con un aumento del riesgo de parto pretérmino, aborto espontáneo, placenta previa, bebés pequeños para la edad gestacional y parto por cesárea. Este estudio también reporta que los trastornos hipertensivos, incluida la hipertensión gestacional y la preeclampsia no parecen estar influenciados por la endometriosis.⁴¹ En cambio, otras revisiones informan de un riesgo aumentado de preeclampsia en mujeres embarazadas con

endometriosis. En adición a lo ya comentado, estas revisiones describen un mayor riesgo de embarazo ectópico y de bebés con bajo peso al nacer.⁶

Leone Roberti Maggiore U. et al. expusieron en su artículo varios mecanismos que podrían explicar las complicaciones obstétricas que sufren las mujeres con endometriosis. Entre ellos se encuentra la formación de adherencias, la cual puede estar relacionada con la propia enfermedad o con el procedimiento quirúrgico para la misma. Sin embargo, este proceso no es exclusivo de las pacientes con endometriosis, ya que las adherencias causadas por cualquier cirugía abdominal previa pueden producir las mismas complicaciones en el embarazo. También se ha observado que las mujeres con endometriosis presentan resistencia a la progesterona y como consecuencia, los genes críticos para la implantación del embrión (FOXOA, IGF II) están desregulados en estas pacientes. Además, informan de que, en comparación con los controles, las pacientes con endometriosis tienen contracciones uterinas con mayor frecuencia, lo que puede interferir con una implantación favorable.⁴⁰

Asimismo, se ha observado que el sangrado de los implantes endometriósicos es ahora una causa establecida de hemoperitoneo agudo en el embarazo. Constituye una complicación rara, pero la mortalidad materna ha llegado a ser del 49%, y aunque ésta ha ido disminuyendo con el paso de los años, la mortalidad fetal sigue siendo alta (31%). Esta complicación se ha atribuido a la invasividad de las lesiones ectópicas y puede ocurrir en todos los estadios de endometriosis.⁴²

5.2. ASOCIACIÓN ENTRE ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER DE OVARIO

En el año 2020 313.959 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de ovario en todo el mundo y 207.252 murieron a causa de esta enfermedad.⁴³ Según la Guía Clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer de ovario es la quinta causa de muerte en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico. La alta mortalidad se debe principalmente a que la enfermedad es asintomática en sus etapas iniciales y difícil de detectar. El cáncer de ovario de tipo epitelial constituye el 90% de los diagnósticos, mientras el de células germinales o de las células de la granulosa-teca suponen el resto de los diagnósticos.⁴⁴ El cáncer de ovario epitelial invasivo se divide en cinco subtipos histológicos principales: de células claras, endometriode, mucinoso,

seroso de alto grado y seroso de bajo grado, que muestran características moleculares, clínicas y patológicas distintas.⁴⁵

En 1925, Sampson fue el primero en informar de un caso de cáncer de ovario que surgió en el tejido endometrial presente en el ovario. Desde entonces, la hipótesis de una posible asociación etiológica entre la endometriosis y el cáncer de ovario ha sido ampliamente estudiada. La endometriosis y el cáncer de ovario comparten varios factores predisponentes comunes, que incluyen la edad temprana de la menarquia, los intervalos cortos entre las reglas, la edad tardía de la menopausia y la nuliparidad.⁴⁶ A parte de los factores predisponentes, la endometriosis y el cáncer de ovario comparten características similares como la invasión local, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis.^{15,47}

En general, los resultados de los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial invasivo. En el meta-análisis realizado por Pearce et al. para el Consorcio de la Asociación de Cáncer de Ovario, se analizaron los datos de 13 estudios de casos y controles, incluyendo a 7911 mujeres con cáncer de ovario invasivo. En él se reportó que el riesgo asociado con la endometriosis varía según el subtipo de cáncer epitelial y se observó que las mujeres con endometriosis confirmada tenían tres veces el riesgo de cáncer epitelial de células claras y el doble de riesgo para el cáncer de subtipo endometrioide y el seroso de bajo grado. Por el contrario, los antecedentes de endometriosis no se asociaron con cáncer de ovario mucinoso ni con el seroso de alto grado.⁴⁵

Al igual que las mujeres con endometriosis presentan mayor riesgo para ciertos tipos histológicos de cáncer de ovario, el riesgo también varía dependiendo del subtipo de endometriosis que presenten. El estudio de Saavalainen L et al., el cual incluyó a casi 50.000 mujeres finlandesas con endometriosis quirúrgicamente verificada, analizó el riesgo de cáncer de ovario para los diferentes subtipos de endometriosis. De acuerdo con los resultados, los endometriomas se asociaron con un mayor riesgo de cáncer ovárico, especialmente el endometrioide y de células claras. Por el contrario, el riesgo global de cáncer de ovario en las mujeres con endometriosis superficial o infiltrante profunda no aumentó con respecto al de la población general. No obstante, el tipo

superficial mostró un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario con histología endometriode y de células claras después de 10 años de seguimiento.⁴⁸

Melin et al. publicaron en *Human Reproduction* un estudio de cohortes retrospectivo en el que incluyeron a 64.492 mujeres dadas de alta del hospital y con diagnóstico de endometriosis entre los años 1969 y 2000. En él informan de un incremento del riesgo de forma significativa para el cáncer de ovario en mujeres con diagnóstico previo de endometriosis, sobre todo cuando la endometriosis se localizaba en los ovarios. Estuvo involucrado un factor edad/tiempo, siendo el riesgo mayor cuando el diagnóstico de la endometriosis se dio a edades más tempranas y en los casos con endometriosis de larga evolución. Además, se observó que las mujeres que recibieron el diagnóstico de cáncer de ovario después del de endometriosis tuvieron dicho cáncer antes que la población general. Asimismo, el estudio reporta que las mujeres histerectomizadas previamente presentaban menos riesgo de cáncer de ovario que las que no se habían sometido a este procedimiento quirúrgico, pudiendo suponer la histerectomía un factor protector para el cáncer de ovario.⁴⁹

Se han sugerido dos teorías principales para describir la asociación entre el cáncer de ovario y la endometriosis. Por un lado, se propone que ambas enfermedades coexistan y puedan ser resultado de factores de riesgo compartidos; y, por otro lado, que las células endometriósicas se transformen gradualmente en células cancerosas.⁵⁰

Para explicar la segunda teoría, en el meta-análisis de Kim H.S et al. publicado en la *British Journal of Cancer* se sugiere la posibilidad de que factores genéticos y no genéticos contribuyan potencialmente a la progresión neoplásica de la endometriosis. Concretamente, proponen los siguientes cinco factores: la endometriosis atípica como precursora de malignidad, la alteración genética en tejidos endometriales, el estrés oxidativo inducido por el hierro libre, la inflamación crónica y las hormonas esteroideas.⁴⁷

Varias publicaciones han demostrado que las lesiones de tejido endometriósico atípico están presentes en el 50% de los carcinomas endometrioides y de células claras,⁵⁰ por lo que se han propuesto los endometriomas atípicos como lesiones precursoras de dichos tipos de cáncer. Esta teoría se ve reforzada debido a que el riesgo de

transformación maligna de los endometriomas atípicos es aproximadamente 4 veces mayor⁵¹ y a que más de dos tercios de los tumores de ovario asociado a la endometriosis se desarrollan en presencia de endometriomas ováricos atípicos.⁵⁰ Existe evidencia de vías moleculares asociadas con mutaciones ARID1A que conllevarían la progresión de endometriosis a endometriosis atípica y finalmente, al cáncer de ovario relacionado con la endometriosis.^{50,51}

Además, otros estudios han sugerido la activación de las vías oncogénicas KRAS y PI3K y la inactivación de los genes supresores de tumores PTEN y ARID1A como mecanismos para la malignización de la endometriosis, particularmente en el caso de los endometriomas.⁶ En el estudio de Anglesio M.S. et al. se analizaron los exomas de 24 nódulos de endometriosis profunda en comparación con el peritoneo normal adyacente y mostró mutaciones en los genes impulsores de cáncer ARID1A, KRAS, PIK3CA y PPP2R1A en el 21% de las lesiones. Debido a que todas las mutaciones se encontraron confinadas al compartimento epitelial de las lesiones, el estudio sugiere que las mutaciones podrían brindar alguna ventaja selectiva a las células epiteliales endometriósicas, dando lugar a la aparición de distintas poblaciones clonales dentro de la misma lesión. Estos hallazgos respaldan la coexistencia de múltiples linajes de endometriosis en la misma paciente.¹⁵ Sin embargo, Anglesio M.S. et al. reportan que la presencia de mutaciones por sí sola no es suficiente para impulsar la progresión de la endometriosis a cáncer, debido a que se han observado estas mutaciones en lesiones endometriósicas profundas sin cáncer concurrente. Estas mutaciones pueden ser una característica intrínseca de la endometriosis infiltrante profunda¹⁵, pero no existe certeza respecto a si las mutaciones tienen un papel de origen o mantenimiento de la endometriosis.¹³

Otro de los factores que se han postulado como contribuyente a la progresión neoplásica de la endometriosis es la inflamación crónica. Grandi G et al. reportan en su revisión que la ovulación, siendo un proceso que implica una respuesta inflamatoria con liberación de factores de crecimiento y citocinas, junto con la exposición del mesotelio de la superficie ovárica a traumatismos repetidos y procesos de reparación, puede inducir daños en el DNA y provocar una degeneración maligna. Se ha observado

que el estado inflamatorio aumenta durante la fase menstrual, probablemente como consecuencia del estímulo irritativo inducido por la menstruación retrógrada.⁵¹

En 2011 Vercellini P. et al. proponen su hipótesis de la ‘menstruación incesante’ basada en el estrés oxidativo inducido por el hierro derivado de la menstruación retrógrada. En el artículo plantean que el cáncer seroso, endometriode y de células claras podrían compartir dicho mecanismo patogénico.⁵² Investigaciones recientes sugieren que un número considerable de estos cánceres se originan en la trompa uterina e involucran al ovario de manera secundaria.⁵¹ Esto se vería respaldado por la teoría de Vercellini P. et al., ya que expone que las fimbrias que flotan en el líquido peritoneal menstrual están expuestas a la acción del hierro catalítico y al efecto genotóxico de las especies reactivas del oxígeno, generadas a partir de la hemólisis de los eritrocitos por los macrófagos pélvicos. En mujeres con trompas uterinas permeables la menstruación retrógrada permite que factores cancerígenos o exógenos accedan a los ovarios, aumentando el riesgo de cáncer de ovario. Por ello, en su estudio sugieren que la posibilidad de desarrollar cáncer de ovario epitelial puede estar influenciada no por el número de ovulaciones a lo largo de la vida, sino por el de menstruaciones.⁵² En concordancia con esto, se ha observado que la reducción del riesgo de cáncer de ovario lograda con la esterilización tubárica no se debe a la inhibición de la ovulación, y que enfermedades como el síndrome del ovario poliquístico que causan anovulación crónica no constituyen un efecto protector.⁵¹

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre el hiperestrogenismo y las neoplasias malignas ginecológicas. De hecho, varios mecanismos facilitan la acumulación de un exceso de estrógenos en los endometriomas. Este microambiente altamente proliferativo en el endometrioma presenta un mayor nivel de actividad reparadora, con una mayor probabilidad de daño y mutaciones en el DNA.⁵¹

Se ha estimado que el riesgo de transformación maligna de la endometriosis es del 1% para las mujeres premenopáusicas y del 1% al 2,5% para las mujeres posmenopáusicas. En un estudio de mujeres con endometriosis posmenopáusicas, el 35% tenía diferentes grados de metaplasia, atipia y carcinoma endometriode surgidos de los endometriomas.⁶ Además, en el estudio de cohortes retrospectivo de Brinton L.A. et al., el cual incluyó a 12.193 mujeres con infertilidad, observaron que las pacientes con

infertilidad presentan una tasa significativamente mayor de cáncer de ovario que la población general (SIR= 1,98), siendo mayor en aquellas con infertilidad primaria, y que el riesgo para el cáncer de ovario aumenta hasta 4,2 en mujeres con la combinación de infertilidad primaria y endometriosis, suponiendo el riesgo más alto de la cohorte.⁵³

Si bien parece haber una asociación entre la endometriosis y el cáncer epitelial ovárico, la endometriosis no se considera una lesión premaligna y no se recomienda la realización de screening. No hay datos que indiquen que la eliminación profiláctica de las lesiones endometriósicas reduzca el riesgo de cáncer de ovario.⁶

Se ha sugerido que el cáncer de ovario asociado a la endometriosis podría tener un comportamiento biológico distinto del cáncer de ovario epitelial no asociado a endometriosis.⁵⁴ El concepto de cáncer de ovario asociado a endometriosis se describe como un cáncer de ovario que presenta tanto células cancerosas como endometriosis en el mismo ovario, presencia de cáncer en un ovario y endometriosis en el segundo ovario o presencia de cáncer de ovario y endometriosis pélvica.^{50,51}

Numerosos estudios como el meta-análisis de Kim H.S. et al. publicado en 2014 que incluyó a casi 500.000 mujeres, han reportado que las pacientes con cáncer de ovario asociado a endometriosis presentan factores favorables. Dichos factores comprenden la presentación de subtipos histológicos específicos poco invasivos y de crecimiento lento, enfermedad de bajo grado y su diagnóstico en estadios tempranos. Además, las pacientes tienen una supervivencia global significativamente mejor en comparación con otros carcinomas de ovario.^{6,47,51,54} A pesar de las características favorables del cáncer de ovario asociado a endometriosis, la endometriosis no parece afectar a la progresión del cáncer de ovario después de su aparición.⁴⁷

Como se ha comentado anteriormente, el riesgo de cáncer de ovario es mayor en mujeres nulíparas con antecedentes de ovulación incesante. Por ello, la inhibición artificial a largo plazo de la ovulación mediante el uso de anticonceptivos hormonales ejerce un papel protector previniendo alrededor de un tercio de los cánceres de ovario. Se ha advertido que cuanto más tiempo se tomen los anticonceptivos hormonales mayor es la reducción del riesgo de cáncer de ovario. Este efecto protector continúa durante más de 30 años después de la suspensión de los mismos con una reducción

progresiva en el tiempo. Además, la mortalidad por cáncer de ovario se reduce en usuarias de anticonceptivos. No se comprende por completo el mecanismo de esta protección, pero parece estar relacionado con el número de ciclos inhibitorios a lo largo de la vida. Sin embargo, parece que los anticonceptivos hormonales proporcionan un efecto protector de mayor intensidad que el esperado solo con la acción anovulatoria.⁵¹

En concordancia con lo comentado anteriormente, los múltiples embarazos reducen el riesgo de ambos trastornos. La esterilización tubárica, que evita el reflujo menstrual en la cavidad peritoneal, se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de ovario, y, de manera similar, la histerectomía reduce el riesgo.⁵¹

6. DISCUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, estrógeno-dependiente caracterizada por la presencia de tejido similar al endometrio (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Sin embargo, esta definición no abarca la compleja naturaleza sintomática, fisiopatológica y multisistémica de la enfermedad. La endometriosis se diagnostica principalmente a través de visualización quirúrgica, idealmente laparoscopia y su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de las lesiones y la medicación hormonal, a menudo con efectos secundarios y eficacia variable.⁹ Existen diversas teorías sobre la etiología de la endometriosis, pero su causa sigue siendo desconocida y una consecuencia es la ausencia de un tratamiento etiológico.¹⁰

El coste sanitario que supone el tratamiento de los síntomas, incluidos el dolor pélvico crónico, la dismenorrea, la dispareunia profunda, la disuria, la disquecia, la fatiga y la infertilidad es mucho mayor, debido a que estos síntomas afectan al bienestar físico, mental, sexual y social, así como a la productividad de las pacientes.⁹ A pesar del efecto sustancial que tiene la endometriosis en las mujeres, sus familias y la economía, numerosas cuestiones permanecen sin responder. Por tanto, con el objetivo de ofrecer una mejor calidad asistencial a las mujeres con endometriosis, es interesante revisar los conocimientos actuales sobre la enfermedad, así como la asociación descrita a entidades que disminuyen aún más la calidad de vida de las pacientes, como son la infertilidad y el cáncer de ovario.

Múltiples estudios reportan asociación entre la endometriosis y la infertilidad. De hecho, la endometriosis es la enfermedad ginecológica más frecuente en las mujeres con infertilidad.¹ Se estima que hasta el 50% de las mujeres con endometriosis tienen problemas de fertilidad. No obstante, los mecanismos subyacentes que vinculan la endometriosis y la infertilidad siguen siendo difíciles de determinar, y por ello, se han planteado diversas hipótesis que tratan de explicar las posibles vías a través de las cuales ocurre esta relación. Los resultados de nuestra revisión bibliográfica sugieren que la endometriosis leve fomentaría la activación de vías inflamatorias mientras que la enfermedad avanzada provocaría una alteración anatómica además de la respuesta inflamatoria.²⁶ Además, en el caso de los endometriomas, la quistectomía laparoscópica se ha asociado a una disminución de la reserva ovárica.³⁷ También se ha descrito la acción inhibitoria sobre la motilidad de los espermatozoides mediante la degranulación de mastocitos contenidos en el líquido peritoneal.^{38,39}

En concordancia con los problemas de fertilidad que sufren las mujeres con endometriosis, se ha documentado una mayor frecuencia de ciertas complicaciones obstétricas, destacando entre ellas el aumento del riesgo de parto pretérmino, aborto espontáneo, placenta previa, bebés pequeños para la edad gestacional y parto por cesárea.⁴¹ Existe discrepancia respecto al aumento de riesgo de preeclampsia en mujeres con endometriosis.^{6,41}

Desde el año 1925 en el que Sampson reportó un caso de cáncer de ovario surgido en el tejido endometrial presente en el ovario, la hipótesis de una posible asociación etiológica entre la endometriosis y el cáncer de ovario ha sido ampliamente estudiada.⁴⁶ Los resultados de los estudios epidemiológicos revisados han demostrado consistentemente que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial invasivo, especialmente de tipo endometrioides y de células claras y en menor medida, el seroso de bajo grado.⁴⁵ Asimismo, se ha informado de una diferencia de riesgo de padecer cáncer en función del tipo de endometriosis que presenten las pacientes. Las mujeres con endometriomas son las que mayor riesgo de cáncer ovárico presentan.^{48,49} Es más, uno de los estudios muestra este aumento del riesgo de cáncer de ovario únicamente en las mujeres con endometriomas, teniendo el mismo riesgo que la población general en los casos de endometriosis superficial o

infiltrante.⁴⁸ Además, se ha observado que las mujeres con endometriosis presentan dicho cáncer antes que la población general.⁴⁹

Se ha sugerido que el cáncer de ovario asociado a la endometriosis podría tener un comportamiento biológico distinto del cáncer de ovario epitelial no asociado a endometriosis.⁵⁴ Los factores favorables que se le atribuyen al cáncer ovárico asociado a endometriosis incluyen el desarrollo de este tipo de cáncer en mujeres más jóvenes, su presentación en un estadio más bajo de la enfermedad y una distribución de subtipos histológicos diferente a la población general. Además, predominantemente son lesiones de endometriosis de menor grado y las pacientes tienen una supervivencia global significativamente mejor en comparación con otros carcinomas de ovario.^{6,47,51,54}

Como factores de riesgo de cáncer de ovario asociado a endometriosis se han propuesto el diagnóstico de endometriosis a una edad temprana y endometriosis de larga evolución.⁴⁹ Por otro lado, los factores protectores para el cáncer de ovario identificados hasta la fecha son la histerectomía, el uso de anticonceptivos hormonales, la esterilización tubárica y múltiples embarazos. Estos últimos, reducen el riesgo de ambas entidades.⁵¹

Aunque se contempla la teoría de que la endometriosis y el cáncer de ovario puedan ser el resultado de factores de riesgo compartidos, la hipótesis más respaldada por la bibliografía revisada sugiere que las células endometriósicas poseen potencial de transformación maligna. Los mecanismos propuestos para explicar la asociación de la endometriosis con el cáncer de ovario son los siguientes: la endometriosis atípica como precursora de malignidad, la alteración genética en tejidos endometriales, el estrés oxidativo inducido por el hierro libre, la inflamación crónica y las hormonas esteroideas.⁵⁰

En los resultados de uno de los estudios revisados se muestra una tasa significativamente mayor de cáncer de ovario en las mujeres con infertilidad que en la población general. Asimismo, reporta que el mayor riesgo de cáncer de ovario se obtiene con la combinación de endometriosis e infertilidad primaria.⁵³

A pesar de los hallazgos obtenidos, nuestra revisión presenta diferentes limitaciones. En lo referente a la epidemiología de la endometriosis, resulta muy difícil estimar la prevalencia o incidencia real debido a que el diagnóstico de confirmación requiere visualización quirúrgica y verificación histológica.⁶ Por lo tanto, el conocimiento de la distribución en la población, las manifestaciones de la enfermedad y los factores de riesgo se limita a los datos de las mujeres en las que se diagnostica con éxito la endometriosis.⁹ Esto conlleva una infraestimación del impacto de la enfermedad, ya que se excluye a mujeres con clínica de endometriosis no confirmada y a las de curso asintomático. De igual modo, los factores relacionados con el acceso a atención sanitaria contribuyen al sesgo de los datos. [Todo ello se ve reflejado en la heterogeneidad de los diseños de los estudios revisados]. Un aspecto a destacar, es la ausencia de estudios de incidencia o prevalencia con datos de mujeres españolas.¹⁰ El retraso diagnóstico de la enfermedad de 8 años de media, también supone un obstáculo para conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad.²¹

Por otro lado, la mayoría de los estudios de cohortes o de casos y controles presentan un tamaño muestral pequeño, complicando la generalización de los resultados y disminuyendo el valor de los mismos. Respecto a los meta-análisis, ha sido frecuente una heterogeneidad estadística muy alta, dificultando así la comparación de los datos obtenidos. Además, se han reportado pérdidas en el seguimiento.

Otra limitación de gran parte de las publicaciones es la falta de confirmación quirúrgica e histológica de la endometriosis. Asimismo, en muchos estudios sólo se incluye a mujeres con endometriosis moderada o grave, por lo que se puede sobreestimar el riesgo de cáncer de ovario.

Aunque algunos de los artículos que se han revisado son recientes o recientemente actualizados, la bibliografía disponible en algunos casos es de hace varios años, por lo que cabe la posibilidad de que los resultados puedan estar obsoletos dada la evolución experimentada en el diagnóstico, indicaciones de tratamiento y tratamientos de la endometriosis. De la misma manera, las limitaciones de nuestra búsqueda bibliográfica pueden haber dejado fuera del alcance de la revisión artículos de gran interés científico.

7. CONCLUSIONES

- La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico en mujeres. Se han descrito tres tipos en función de las estructuras afectadas: endometriosis superficial, quística de ovario (endometrioma) e infiltrante profunda.
- La prevalencia de la endometriosis es difícil de determinar ya que hay mujeres asintomáticas y aquellas con síntomas pueden tener diferentes presentaciones. Esto conlleva una infraestimación de la magnitud de la enfermedad.
- La endometriosis supone un desafío diagnóstico debido a sus síntomas inespecíficos, la normalización de los mismos por parte de las pacientes y la falta de biomarcadores clínicamente relevantes. Como consecuencia de todo ello, en nuestro país el retraso diagnóstico de la endometriosis es de 7-8 años.
- Las principales teorías sobre la etiología de la endometriosis son la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson, la de la metaplasia celómica y la hipótesis de la metástasis linfática y vascular. Sin embargo, su causa sigue siendo desconocida y una consecuencia muy importante es la ausencia de un tratamiento etiológico.
- Se estima que hasta el 50% de las mujeres con endometriosis tienen problemas de fertilidad y recíprocamente, la endometriosis se identifica hasta en la mitad de las mujeres con infertilidad.
- Aunque los mecanismos involucrados en la infertilidad relacionada con la endometriosis siguen siendo difíciles de determinar, la evidencia actual sugiere múltiples factores como el microambiente pro-oxidativo promovido por los cambios en el líquido peritoneal y folicular, al igual que la reducción de la reserva ovárica de las mujeres con endometrioma debido tanto al efecto deletéreo del mismo sobre el tejido ovárico como al relacionado con su extirpación quirúrgica. También se propone la acción inhibitoria del líquido peritoneal sobre la motilidad de los espermatozoides.
- Las mujeres con endometriosis presentan un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas incluyendo parto pretérmino, aborto espontáneo, placenta previa, cesárea, embarazo ectópico, de bebés pequeños para la edad gestacional y con bajo peso al nacer. Asimismo, este aumento de riesgo puede extenderse a todas las pacientes que se someten a procedimientos de reproducción asistida.

- En general, los resultados de los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que la endometriosis está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario epitelial, concretamente a los subtipos endometrioides, de células claras y en menor medida, el seroso de bajo grado, y que las mujeres con endometriomas son las que mayor riesgo de cáncer ovárico presentan.
- La transformación patogénica de la endometriosis al cáncer ovárico no se comprende completamente, pero parece estar relacionada con la combinación del estrés oxidativo, la inflamación, el hiperestrogenismo y alteraciones genómicas específicas.
- La endometriosis y el cáncer de ovario comparten varios factores predisponentes comunes, que incluyen la edad temprana de la menarquía, los intervalos cortos entre las reglas, la edad tardía de la menopausia y la nuliparidad. Además, la endometriosis y el cáncer de ovario también comparten características similares como la invasión local, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis. Por ello, aunque no sea la teoría más respaldada, ésta propone que ambas entidades coexistan debido a factores de riesgo compartidos.
- El cáncer de ovario asociado a endometriosis muestra características favorables, entre las que se incluyen la presentación de subtipos histológicos específicos poco invasivos y de crecimiento lento, enfermedad de bajo grado y su diagnóstico en estadios tempranos. Además, las pacientes tienen una supervivencia global significativamente mejor en comparación con otros carcinomas de ovario.
- Es importante destacar que, si bien existe un riesgo aumentado para ciertos tipos histológicos de cáncer, el riesgo absoluto de transformación maligna de la endometriosis se encuentra entorno al 1% en mujeres premenopáusicas y del 1% al 2,5% para las mujeres posmenopáusicas.
- La reducción del número global de embarazos, la existencia de embarazos a edades tardías y la reducción del tiempo de lactancia han llevado a una mayor exposición de las mujeres a los factores de riesgo de endometriosis y cáncer de ovario, como son la ovulación continuada y el sangrado menstrual. Esto ha contribuido a una mayor prevalencia de estas enfermedades.
- Existe un riesgo aumentado de cáncer de ovario en mujeres con infertilidad en comparación con la población general. Entre las mujeres infértiles el mayor riesgo

se presenta en aquellas con la combinación de endometriosis e infertilidad primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohammed Rasheed HA, Hamid P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus*. 2020; 12 (11).
2. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS. 2021.
3. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). 2013.
4. Tsamatioti ES, Mahdy H. Endometriosis. *StatPearls*. 2022.
5. Canlorbe G, Laas E, Cortez A, Daraï E. Spontaneous hymeneal endometriosis: a rare cause of dyspareunia. *BMJ Case Rep*. 2014.
6. Robert S Schenken, MD. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. *Uptodate*. 2021.
7. Reis FM, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Chapron C. Superficial Peritoneal Endometriosis: Clinical Characteristics of 203 Confirmed Cases and 1292 Endometriosis-Free Controls. *Reprod Sci*. 2020;27(1):309-315.
8. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epitelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2002;84(2):280-4.
9. Zondervan KT, Becker, CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020; 382(13):1244-56.
10. Sarría Santamera A, Asúnsolo del Braco A. Estudio para conocer la prevalencia, morbilidad atendida y carga que supone la endometriosis para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2020.
11. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:1-15.
12. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615.
13. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers [Internet]*. 2018; 4(1):9.
14. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):73-102.

15. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017 ;376 (19): 1835-1848.
16. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-821.
17. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348:g1752.
18. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89(3):538-45.
19. Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2018;9(2):149-172.
20. Miller EJ, Fraser IS. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):611-8.
21. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* .2014; 29(3):400-12.
22. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(4): 354.e1-354.e12.
23. Schenken RS. Endometriosis: Treatment of pelvic pain. *Uptodate*. 2021.
24. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
25. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(4):927-35.
26. Hornstein MD, Gibbons WE. Treatment of infertility in females with endometriosis. *Uptodate*. 2021.
27. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98(3):591-8.

28. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39 (4): 535-49.
29. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1475-82.
30. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009 ;360(3):268-79.
31. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-57.
32. Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet.* 2002; 360(9341):1221-1222.
33. Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, Marcellin L, Lemarechal H, Millischer AE. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod.* 2015;30(1):49-60.
34. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):273-280.
35. Da Broi MG, de Albuquerque FO, de Andrade AZ, Cardoso RL, Jordao Junior AA, Navarro PA. Increased concentration of 8-hydroxy-2'-desoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res.* 2016;366(1):231-42.
36. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(2):217-30.
37. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014;101(2):427-34.
38. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril.* 1996;66(5):787-92.

39. Borrelli V, Martinelli M, Lupi S, Vita F, Romano F, Fanfani F. Mast cells in Peritoneal Fluid From Women With Endometriosis and Their Possible Role in Modulating Sperm Function. *Front Physiol.* 2020; 10:1543.
40. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Giorgione V, Viganò P. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):70-103.
41. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(4):667-672.
42. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(1):30-5.
43. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
44. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-García J, perez-Fidalgo JA. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-968.
45. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385-94.
46. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front Surg.* 2014;1:14.
47. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1878-90.
48. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1095-1102.
49. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1237-42.

50. Králícková M, Laganà AS, Ghezzi F, Vetvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(1):1-10.
51. Grandi G, Toss A, Cortesi K, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A. The Association between Endometriomas and ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and menstruation during Reproductive Life. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:751571.
52. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Buggio L, Bolis G et al. The ‘incessant menstruation’ hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2262-73.
53. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril.* 2004;82 (2):405-14.
54. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001; 83(1):100-8.