

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REV MED UNIV NAVARRA/VOL 53, Nº 2, 2009, 4-7

## Endometriosis

M. García Manero, B. Olartecoechea, P. Royo Manero, M. Aubá, G. López  
 Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universidad de Navarra

## Correspondencia:

Manuel García Manero  
 Departamento de Ginecología y Obstetricia  
 Clínica Universidad de Navarra  
 31008 Navarra  
 (mgmanero@unav.es)

## Resumen

La endometriosis es una de las enfermedades más enigmáticas que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Esta enfermedad se define por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma) fuera de la cavidad uterina, localizándose habitualmente sobre la superficie peritoneal y sobre el ovario. Desde un punto de vista epidemiológico, se describen varios factores de riesgo como la edad, las características reproductivas, los hábitos personales y los factores hereditarios como directamente relacionados con el desarrollo de la enfermedad.

En la actualidad existen cuatro teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis: metaplasia celómica, restos de células embrionarias, diseminación linfática y vascular y trasplante de tejido endometrial. Sin embargo, no podemos concluir que conozcamos el origen de la enfermedad.

**Palabras clave:** Endometriosis, epidemiología, etiopatogenia

## Summary

Endometriosis is a common gynaecological disease of unknown aetiology which affects an estimated 10% to 15% of all premenopausal women. It is defined as the presence of endometrial tissue, consisting of both glandular epithelium and stroma, outside the uterine cavity.

Three different clinical entities of endometriosis can be distinguished: peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and deep invasive endometriosis. There are several theories to explain their pathogenesis: metaplasia of the mesothelium, in situ development of Müllerian remnants in the rectovaginal area (deep-invasive lesions) or retrograde transplantation of shed menstrual effluent (peritoneal implants). The most widely accepted hypothesis for the development of endometriosis is retrograde menstruation. However, some other factor renders certain women susceptible to the implantation and growth of this ectopic endometrium.

**Key words:** endometriosis, epidemiology, pathogenesis

## Definición y prevalencia de endometriosis

La endometriosis es una de las enfermedades más enigmáticas que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Esta enfermedad se define por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma) fuera de la cavidad uterina, localizándose habitualmente sobre la superficie peritoneal y sobre el ovario<sup>1</sup>. Otras posibles localizaciones de esta enfermedad son: sistema gastrointestinal, pulmón, sistema genitourinario, pared abdominal...

Aunque la prevalencia exacta de endometriosis en la población general es desconocida se estima que entre el 20 y 90% de mujeres con dolor pélvico y/o infertilidad presentan esta enfermedad<sup>2-4</sup>. En mujeres asintomáticas, la prevalencia se sitúa entre 3 y 30%<sup>5-8</sup>. La alta variabilidad existente en la prevalencia, puede ser explicada por la heterogeneidad de la población estudiada y por la existencia de sesgos de selección. A pesar de estas consideraciones, parece razonable estimar que la incidencia clínica de endometriosis en la población general de mujeres premenopáusicas es de aproximadamente un 5-10%<sup>9</sup>.

## Aspectos epidemiológicos

El conocimiento de la epidemiología de la endometriosis

está limitado por la imposibilidad de diagnosticarla en la población general, debido a que es necesaria una intervención quirúrgica (laparoscopia o laparotomía) y una biopsia con estudio histológico para el diagnóstico definitivo. Por lo tanto, casi todos los estudios epidemiológicos están basados en grupos de pacientes a los que se les realizó alguna intervención quirúrgica por lo que los datos obtenidos no se refieren a la población general sino a grupos seleccionados.

Se han publicado numerosos estudios relacionados con la epidemiología de la endometriosis, pero nos limitaremos a aquellos estudios de tipo epidemiológico analítico bien diseñados.

## 1.1. Características sociodemográficas

Varias publicaciones han analizado la relación existente entre la endometriosis y diversas características sociodemográficas como son la raza, nivel socioeconómico y la edad. Esta última, es el único factor que se relaciona de manera consistente con esta enfermedad<sup>10</sup> alcanzando el máximo riesgo relativo en mujeres de 40-44 años. (RR=6,1). Estos datos han sido corroborados por Berubé<sup>[11]</sup> quien observó una elevada prevalencia de endometriosis mínima o moderada en mujeres mayores de 25 años.

Según estos datos podemos afirmar que nos encontramos ante una enfermedad más frecuente en mujeres premenopá-

sicas. No obstante, la edad de diagnóstico de la enfermedad debe ser orientativa ya que probablemente en la tercera y cuarta década de la vida es cuando la mujer acude con más frecuencia al ginecólogo.

Inicialmente, se planteó el carácter racial de esta enfermedad. Sin embargo, una vez excluidas las posibles variables de confusión, tales como: el acceso a los recursos sanitarios y el nivel sociocultural se desestimó dicho factor como causa favorecedora de desarrollar la enfermedad. A pesar de ello, se observa una mayor incidencia de esta enfermedad entre mujeres asiáticas, siendo dos veces superior con respecto a las caucásicas y más frecuente en las mujeres de raza blanca que en las de raza negra<sup>12</sup>.

### 1.2. Salud reproductiva

La endometriosis parece estar relacionada con algunos factores de salud reproductiva como son las características del ciclo menstrual y aquellas vinculadas con el embarazo.

En general, el riesgo de desarrollar endometriosis parece verse incrementado por factores tales como un ciclo menstrual más corto, una duración más larga del flujo menstrual o una paridad reducida. Existen trabajos en la literatura que apoyan esta afirmación basándose en que aquellas mujeres con estas características tienen una menor cantidad de flujo menstrual dificultando la siembra de células endometriales.

La endometriosis está inversamente relacionada con el número de nacimientos, sugiriendo que el embarazo tiene un papel protector de la enfermedad<sup>14</sup>. El Grupo Italiano para el Estudio de la Endometriosis plantea que los niveles elevados de estrógenos y progesterona durante el embarazo, protegen a las mujeres del crecimiento de los focos endometriósicos<sup>14</sup>. Apoya este hecho el que la prevalencia de la endometriosis es relativamente más baja entre las mujeres multiparas<sup>10</sup>.

El desarrollo de la endometriosis en los primeros cinco años después de iniciada la menarquia ha sido asociado con una alta tasa de anomalías que obstruyen el tracto genital. Estas anomalías incluyen la presencia de cuernos uterinos rudimentarios obstruidos, estenosis del canal cervical, atresia cervical, agenesia vaginal o himen imperforado<sup>15</sup>. Esto explica que en mujeres que presentan anomalías mullerianas, desarrollen más frecuentemente endometriosis que aquellas que no lo tienen. (77% vs 37%)<sup>16</sup>.

### 1.3. Hábitos personales

Algunos autores han descrito que la prevalencia de endometriosis es menor en pacientes que presentan hábitos personales tales como el consumo de cigarrillos o el ejercicio, debido a que éstos pueden estar relacionados con niveles bajos de estrógenos<sup>10, 17</sup>. Sin embargo en un estudio realizado por Vessey<sup>13</sup> no se encontró asociación entre endometriosis, clases sociales y consumo de cigarrillos. Berubé<sup>11</sup> confirmó la falta de asociación entre hábitos dietéticos y la endometriosis y además sugirió una asociación inversa entre Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de endometriosis.

### 1.4. Factores hereditarios

Al igual que la mayoría de las enfermedades, en la literatura existen varios trabajos que intentan determinar la existencia de una tendencia familiar en la endometriosis. En la década de

los 80, Simpson y colaboradores<sup>[18]</sup> valoraron a un grupo de 123 mujeres con endometriosis confirmada por histopatología. Encontraron una afectación del 8,1% en sus madres y un 5,9% de sus hermanas. Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos<sup>19</sup> y autores como Coxhead y Thomas<sup>20</sup> encontraron un riesgo incrementado 6 veces en familiares de primer grado de pacientes con endometriosis al compararlos con casos control de mujeres no afectadas. La tendencia familiar parece seguir un patrón hereditario materno<sup>21</sup>, hecho recientemente confirmado por Treloar<sup>22</sup>. Kashima<sup>23, 24</sup> sugiere la existencia de un factor genético responsable de la patogenia de la endometriosis. En dicho trabajo, encuentran un riesgo relativo de desarrollar endometriosis entre familiares de primer grado de 5.7 y asegura que dicho incremento se debe a la acción combinada de un número de genes cada uno de ellos responsable un leve incremento del riesgo.

En resumen; parece existir un componente hereditario en la endometriosis, pero se desconoce cual es el mecanismo preciso. La presencia de un riesgo aumentado de un 5 a un 8% en familiares, de primer grado sugiere una herencia poligénica multifactorial asumiendo que toda la endometriosis es un trastorno único.

### 1.5. Uso de anticonceptivos

El uso cíclico de anticonceptivos orales monofásicos puede prevenir o ayudar en el manejo de la endometriosis. Esto está basado en que el flujo menstrual es menos denso en pacientes consumidoras de anticonceptivos lo que probablemente permite una disminución en la menstruación retrógrada. Más recientemente, se ha encontrado que los anticonceptivos orales trifásicos suprimen la endometriosis<sup>24</sup> pero la enfermedad reaparece después de suspender esta medicación<sup>13</sup>.

### 1.6. Factores ambientales

Algunos autores describen una mayor incidencia de endometriosis en mujeres expuestas intraútero al dietilelbestrol (DES)<sup>25</sup> aunque otros estudios no encuentran dicha asociación<sup>26</sup>. En estudios recientes<sup>27</sup>, se ha confirmado que la exposición al dietilelbestrol se asocia a estenosis cervical, anomalías de la musculatura uterina y altera la expresión de receptores de estrógenos. También se ha demostrado que aquellas pacientes con alteraciones vaginales relacionadas con la exploración a DES presentan una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, la relación entre el DES y la endometriosis resulta de la combinación de la menstruación retrógrada, la disfunción inmunológica y la exposición a concentraciones elevadas de estrógenos.

El incremento de la incidencia de endometriosis en países industrializados ha sido relacionado con uno de los principales componentes de la polución, la dioxina<sup>28</sup> aunque estos resultados no han sido confirmados por estudios posteriores<sup>29, 30</sup>.

## Etiopatogenia de la endometriosis

Tanto los ginecólogos como los patólogos han estado muy interesados en el fenómeno de la implantación ectópica del endometrio desde su descripción en 1920. En la actualidad existen cuatro teorías para explicar la patogénesis de la endometriosis: metaplasia celómica, restos de células embrionarias, diseminación linfática y vascular y trasplante de tejido endometrial.

### 1.1. Metaplasia celómica

A principios del siglo pasado, la metaplasia celómica fue considerada la primera teoría que explicaba la patogenia de la endometriosis<sup>31</sup>. Se sugirió que la endometriosis se originaba en la membrana celómica a través de un proceso de metaplasia seguido de una inducción metaplásica, lo cual ha sido confirmado por Novak<sup>32</sup>. El epitelio celómico, que surge de una capa de células epiteliales del conducto mülleriano, también se diferencia en epitelio pleural y peritoneal y en células de la superficie de los ovarios. Este hecho puede explicar las localizaciones inusuales de la endometriosis.

Las evidencias que pueden respaldar la teoría de la metaplasia celómica se encuentran en investigaciones de Kener<sup>33</sup> quien demuestra quistes de inclusión mesoteliales pélvicos en mujeres con endometriosis, los cuales contenían componentes epiteliales müllerianos, pero no estroma endometrial. Los estudios inmunohistoquímicos confirmaron el origen mesotelial. La ausencia de inflamación indica que los quistes no estaban relacionados con las inclusiones mesoteliales resultantes de la fibrosis o de reacción con el endometrio ectópico. Los autores concluyeron que algunos estímulos provenientes del peritoneo pélvico fueron los responsables del desarrollo de las inclusiones mesoteliales. Existen otros argumentos que defienden la teoría de la metaplasia celómica como son la presencia de esta enfermedad en hombres, en mujeres etapa prepuberal, en aquellas que jamás han menstruado y en adolescentes sin anomalías del conducto de müllerianos y pocos años después de la menarquia<sup>34, 35-37</sup>.

### 1.2. Teoría de los restos embrionarios

Esta teoría fue acreditada por Von Recklinghausen, quien se basó en la identificación de restos del conducto Wolfiano en el ligamento ancho y porciones antero-laterales de la vagina y el cérvix, que podrían dar lugar a la endometriosis<sup>38</sup>.

La presencia de estos restos embrionarios puede explicar la existencia de endometrio ectópico. Áreas adyacentes a los conductos müllerianos y duplicaciones del sistema mülleriano, permitirían que células de origen mülleriano se conviertan en endometrio funcionante. Sin embargo, la presencia de los mismos no se ha encontrado en la pelvis o en la cavidad torácica. Si consideramos esta hipótesis, la endometriosis debería aparecer inmediatamente después de la menarquia, cuando la estimulación hormonal se ha iniciado. Por el contrario, la endometriosis tiene su mayor incidencia en mujeres de a partir de los 25 años<sup>11</sup> cuestionándose esta teoría.

### 1.3. Diseminación linfática y vascular

Sampson<sup>39</sup> fue el primero en sugerir la diseminación linfática y hematogena de la endometriosis al encontrar tejido endometrial en venas de pacientes con adenomiosis. Posteriormente Halban<sup>40</sup> confirmó esta teoría postulando la viabilidad de las células endometriales que entran a través de la membrana basal de los vasos sanguíneos y linfáticos. Estas células endometriales mediante la formación de microémbolos provocarían el desarrollo de la enfermedad en lugares a distancia<sup>9</sup>.

### 1.4. Teoría de la implantación

Según los hallazgos de Sampson<sup>41, 42</sup> el contenido menstrual con fragmentos de endometrio pasa a través de las trompas de

Falopio alcanzando la cavidad peritoneal en lo que conocemos como menstruación retrógrada. Ese endometrio posteriormente se implanta en la superficie peritoneal y en los órganos del abdomen y de la pelvis, donde en los próximos ciclos menstruales se produce el sangrado menstrual.

Esta teoría, se basa en tres suposiciones: la primera, que hay menstruación retrógrada a través de las trompas; la segunda, que las células endometriales contenidas en el material de reflujo son viables en la cavidad uterina; la tercera, que dichas células pueden adherirse al peritoneo, y favorecer los procesos de invasión, implantación y proliferación subsiguientes. La teoría de la implantación fue rechazada durante muchos años por la suposición de que la menstruación era infrecuente. Sin embargo, ya en 1938 Watkins observó la presencia de la misma en pacientes sometidas a laparotomía<sup>43</sup>. Estudios recientes utilizando cirugía laparoscópica demuestran que la menstruación retrógrada es un fenómeno frecuente y se presentan entre el 76% y el 90% de las mujeres con trompas de Falopio permeables<sup>44, 45</sup>.

Una vez en la cavidad peritoneal, las células endometriales se acumularan en diferentes zonas de la pelvis donde se adherirán a la superficie peritoneal. Pequeños defectos microscópicos permiten a estas células contactar con matriz submesotelial<sup>46</sup> donde pueden proliferar y expandirse y en algún caso invadir profundamente en el espacio subperitoneal.

Como hemos comentado anteriormente, existe un porcentaje elevado de mujeres que presentan menstruación retrógrada y solo el 10-15% de las mismas desarrolla endometriosis. La explicación a este fenómeno radica en la presencia de factores inmunológicos que favorecen la invasión, progresión y persistencia de las lesiones.

De acuerdo con Nisolle y Donnez<sup>47</sup> la endometriosis peritoneal, la endometriosis ovárica y la endometriosis del tabique rectovaginal deberían ser consideradas tres entidades diferentes debido a que son producidas por mecanismos etiopatogénicos diferentes.

En la práctica clínica diaria, especialistas en ginecología y médicos de familia se enfrentan con relativa frecuencia a situaciones de dolor pélvico crónico y dolor menstrual que son capaces de alterar la calidad de vida de las pacientes. En un alto porcentaje de casos es responsable la endometriosis y las pacientes que cada vez se encuentran más informadas solicitan respuestas concisas sobre el devenir de la enfermedad y las posibilidades terapéuticas. Es misión de todos aunar esfuerzos para lograr descifrar el origen de tan enigmática enfermedad.

## Bibliografía

1. Vinatier, D., et al., Theories of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 96(1): p. 21-34.
2. Oral, E., D.L. Olive, and A. Arici, The peritoneal environment in endometriosis. Hum Reprod Update, 1996. 2(5): p. 385-98.
3. Farquhar, C.M., Extracts from the "clinical evidence". Endometriosis. Bmj, 2000. 320(7247): p. 1449-52.
4. Koninckx, P.R., et al., Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril, 1991. 55(4): p. 759-65.
5. Murphy, A.A., et al., Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. Fertil Steril, 1986. 46(3): p. 522-4.

6. Mahmood, T.A. and A. Templeton, Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 1991. 6(4): p. 544-9.
7. Waller, K.G., et al., The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1993. 48(2): p. 135-9.
8. Balasch, J., et al., Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*, 1996. 11(2): p. 387-91.
9. Gazvani, R. and A. Templeton, New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002. 76(2): p. 117-26.
10. Eskenazi, B. and M.L. Warner, Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997. 24(2): p. 235-58.
11. Berube, S., S. Marcoux, and R. Maheux, Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology*, 1998. 9(5): p. 504-10.
12. Miyzawa, K., incidence of endometriosis among Japanese women. *Obstet Gynecol*, 1976. 48: p. 407.
13. Vessey, M.P., L. Villard-Mackintosh, and R. Painter, Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Bmj*, 1993. 306(6871): p. 182-4.
14. Endometriosi, g.i.s., Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*, 2001. 16(12): p. 2668-71.
15. Huffman, J.W., Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann*, 1981. 10(12): p. 44-9.
16. Olive, D.L. and D.Y. Henderson, Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol*, 1987. 69(3 Pt 1): p. 412-5.
17. Cramer, D.W., et al., The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *Jama*, 1986. 255(14): p. 1904-8.
18. Simpson, J.L., et al., Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*, 1980. 137(3): p. 327-31.
19. Kennedy, S., The genetics of endometriosis. *J Reprod Med*, 1998. 43(3 Suppl): p. 263-8.
20. Thomas, E.J., Endometriosis: still an enigma. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993. 100(7): p. 615-7.
21. dos Reis, R.M., et al., Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 1999. 16(9): p. 500-3.
22. Treloar, S.A., et al., Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *sueT@qimr.edu.au. Fertil Steril*, 1999. 71(4): p. 701-10.
23. Kashima, K., et al., Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004. 84(1): p. 61-4.
24. Sangi-Haghpeykar, H. and A.N. Poindexter, 3rd, Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(6): p. 983-92.
25. Berger, M.J. and M.M. Alper, Intractable primary infertility in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Reprod Med*, 1986. 31(4): p. 231-5.
26. Stillman, R.J. and L.C. Miller, Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril*, 1984. 41(3): p. 369-72.
27. Missmer, S.A., et al., In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*, 2004. 82(6): p. 1501-8.
28. Koninckx, P.R., The physiopathology of endometriosis: pollution and dioxin. *Gynecol Obstet Invest*, 1999. 47 Suppl 1: p. 47-9; discussion 50.
29. Mayani, A., et al., Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 1997. 12(2): p. 373-5.
30. Agency, U.S.E.P., Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis, in EPA. 1997.
31. Meyer, R., The status of adenomyosis and adenomyoma, with a discussion of seroepithelial adenomyosis and sacomatose adenomyometritis. *Zel Gynecological*, 1919. 43: p. 745-750.
32. Novak, E.R. and A.F. Hoge, Endometriosis of the lower genital tract. *Obstet Gynecol*, 1958. 12(6): p. 687-93.
33. Kener, H., Unusual ovarian, tubal and pelvic mesothelial inclusions in patients with endometriosis. *Histopathology*, 1981. 5: p. 227.
34. Sufirin, G., et al., Endometrial carcinoma of prostate. *Urology*, 1986. 27(1): p. 18-23.
35. Clark, C.E., Small intestinal obstruction due to endometriosis. *Am Surg*, 1951. 17(12): p. 1145-54.
36. El-Mahgoub, S. and S. Yaseen, A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 1980. 137(1): p. 137-40.
37. Schifrin, B.S., S. Erez, and J.G. Moore, Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1973. 116(7): p. 973-80.
38. von Recklinghausen, F., adenomyomas and cystoadenomas of the wall of the uterus and tube. *Wiene Klinikal Wochenschr*, 1896. 8: p. 530.
39. Sampson, J., Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Br J Obstet Gynaecol*, 1925(10): p. 649.
40. Halban, J., Hysteroadenosis metaplasica. *Wiene Klinikal Wochenschr*, 1924. 37: p. 1205-1206.
41. Sampson, J., Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue to the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 1927. 14: p. 422.
42. Sampson, J., Perforating haemorrhagic cysts of the ovary. *arch surg*, 1927. 3: p. 245-323.
43. Watkins, R., Uterine retrodisplacements, retrograde menstruation and endometriosis. *West J Surg Obstet Gynecol*, 1938. 46: p. 480-94.
44. Dmowski, W.P., Immunological aspects of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995. 50 Suppl 1: p. S3-10.
45. Senturk, L.M. and A. Arici, Immunology of endometriosis. *J Reprod Immunol*, 1999. 43(1): p. 67-83.
46. van der Linden, P.J., et al., Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril*, 1996. 65(1): p. 76-80.
47. Nisolle, M. and J. Donnez, Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*, 1997. 68(4): p. 585-96.