



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS**  
**SOCIOSANITARIAS**

Distancia Anogenital: un Nuevo  
Biomarcador de Endometriosis

**D<sup>a</sup> Laura Cánovas López**  
**2015**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Servicio de Ginecología y Obstetricia (HCUVA)

Departamento de Ciencias Sociosanitarias

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública

**“Distancia anogenital: un nuevo biomarcador  
de endometriosis”**

Tesis Doctoral presentada por:

Laura Cánovas López

Dirigido por:

Dra. María Luisa Sánchez Ferrer

Dr. Aníbal Nieto Díaz

Dr. Alberto Manuel Torres Cantero

Murcia, 2015





## UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dña. María Luisa Sánchez Ferrer, Doctor en medicina, Profesor contratado doctor del Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

### CERTIFICA:

Que el trabajo titulado, ***“Distancia anogenital: un nuevo biomarcador de endometriosis”*** presentado por Dña. Laura Cánovas López, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia, ha sido realizado bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo reúne todos los requisitos para su presentación y defensa ante un tribunal.

Y para que así conste, expide y firmo la presente certificación en Murcia a 1 de Septiembre del 2015



## UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. Aníbal Nieto Díaz, Doctor en Medicina, Profesor titular acreditado para Catedrático del Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

### CERTIFICA:

Que el trabajo titulado, ***“Distancia anogenital: un nuevo biomarcador de endometriosis”*** presentado por Dña. Laura Cánovas López, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia, ha sido realizado bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo reúne todos los requisitos para su presentación y defensa ante un tribunal.

Y para que así conste, expide y firmo la presente certificación en Murcia a 1 de Septiembre del 2015



## UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. Alberto Manuel Torres Cantero, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Reina Sofía en Murcia.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado, ***“Distancia anogenital: un nuevo biomarcador de endometriosis”*** presentado por Dña. Laura Cánovas López, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia, ha sido realizado bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo reúne todos los requisitos para su presentación y defensa ante un tribunal.

Y para que así conste, expide y firmo la presente certificación en Murcia a 1 de Septiembre del 2015



*“A Jovita, mi madre”*



## **AGRADECIMIENTOS**

A Jovita, por darme la vida y el ejemplo para saber recorrerla, mi mejor y más valiosa fuente de enseñanza.

A Juan, por inculcarme el insuperable valor del trabajo, el esfuerzo y la dedicación.

A Eloy, mi amor, mi compañero, por completarme y enseñarme a escuchar y a valorar las cosas importantes.

A Cayetana, mi motor, mi aliento, mi sentido, mi vida.

A Sergio, mi ejemplo de insaciable superación.

A Oscar, por guiarme con su brillante sensatez.

A mis jóvenes doctoras, Raquel, Ana y Juani, por creer en mi, por su tiempo e inmejorable trabajo.

A Llanitos, por estar siempre a mi lado.

A Jaime, por su altruista, encantadora e insustituible ayuda, ejemplo de un auténtico grande, los que lo son desde intrauterino.

A Marisa, por no sólo ser un buen médico sino también un médico bueno, porque a su lado siempre me siento más grande.

A Alberto, por su preocupación y dedicación.

A Anibal, por la incuestionable confianza y por el apoyo depositado en mí.



<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>12</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>I.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
1.1 CONCEPTOS GENERALES DE ENDOMETRIOSIS....	15
. 1.1.1 Definición y epidemiología.....	15
. 1.1.2 Factores de riesgo.....	18
. 1.1.3 Etiopatogenia de la endometriosis .....	19
. 1.1.4 Clínica de la endometriosis.....	27
. 1.1.5 Diagnóstico de la endometriosis.....	30
. 1.1.6 Clasificación de la endometriosis .....	36
. 1.1.7 Tratamientos de la endometriosis .....	38
1.2 PAPEL DEL ESTROGENO EN ENDOMETRIOSIS....	50
1.3 CONCEPTO DE DAG Y SU RELACIÓN CON PATOLOGIA ENDOCRINO-GINECOLÓGICA.....	52
1.4 HORMONA ANTIMULLERIANA.....	53
1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	56
<b>II. HIPÓTESIS.....</b>	<b>57</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>61</b>
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>77</b>
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>87</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>94</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>96</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de las características generales de las participantes en casos y controles.

Tabla 2. Comparación de las características generales de las participantes en casos (endometriosis no profunda) y controles.

Tabla 3. Comparación de las características generales de las participantes en casos (endometriosis profunda) y controles.

Tabla 4. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis (todos) y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

Tabla 5. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis no profunda y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

Tabla 6. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis profunda y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

Tabla 7. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis no operadas y controles en relación con los niveles séricos de AMH.

Tabla 8. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis profunda y controles en relación con los niveles séricos de AMH.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 : Endometriosis de uréter derecho y sigma.

Figura 2: Clasificación revisada de la SAF para la endometriosis.

Figura 3: Endometrioma grande ovario derecho.

Figura 4: Anatomía normal.

Figura 5.1: Mediciones de la distancia anogenital.

Figura 5.2: Mediciones de la distancia anogenital:  $AGD_{AC}$ .

Figura 5.3: Mediciones de la distancia anogenital:  $AGD_{AF}$ .

Figura 6: Ecógrafo Voluson E8 con sonda vaginal 2D/3D.

Figura 7.1: Quiste endometriósico.

Figura 7.2: Signo del beso. Quistes endometriósicos bilaterales.

Figura 7.3: Signo del beso. Ecografía 2D vaginal.

Figura 8.1: Endometriosis peritoneal superficial.

Figura 8.2: Endometriosis profunda.

Figura 9: Plica vesicouterina, vejiga y uréteres.

Figura 10: Infiltración uréter derecho.

Figura 11: Imagen en “ plumas de indio”.

Figura 12: Endometriosis de recto-sigma.

Figura 13: Imagen 3D en “plumas de indio”.

Figura 14: Imagen de nódulo profundo en ligamento uterosacro.

Figura 15: Infiltración de endometriosis en rectosigma.

## **I. INTRODUCCIÓN**

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. CONCEPTOS GENERALES DE ENDOMETRIOSIS.**

### **1.1.1. Definición y epidemiología.**

La endometriosis es un trastorno conocido descrito por primera vez por el patólogo austríaco Karl Freiherr von Rokitansky en el año 1860.

La endometriosis es una de las enfermedades ginecológicas estrógeno dependiente más común y se caracteriza por la presencia de tejido endometrial en sitios distintos de la cavidad uterina. Se trata de una condición ginecológica común que afecta con más frecuencia a las mujeres en edad reproductiva.

Las estimaciones de la prevalencia en la población general son hasta un 10% (Ozkan 2008). Para las mujeres con subfertilidad la tasa de prevalencia oscila entre el 25% y el 40% (Ozkan 2008). Estos valores son potencialmente subestimados ya que se requiere la visualización de la enfermedad para su diagnóstico.

La endometriosis se asocia a infertilidad (en ocasiones como la causa) (Prentice 1996), pero el síntoma por el que se suele consultar más frecuentemente es el dolor (Barlow 1993). Este dolor puede tomar la forma de la dismenorrea (dolor cíclico asociado a la menstruación), dispareunia (dolor con o después de las relaciones sexuales), disquecia (dolor durante la defecación), disuria (dolor durante la micción) y dolor pélvico o abdominal fuera del periodo menstrual. La mujer también puede presentarse con síntomas cíclicos relacionados con la endometriosis en sitios extra-pélvicos (por ejemplo, debutando con neumotórax catameniales de repetición)

Un reto importante para las mujeres con endometriosis es el riesgo de recurrencia tras los tratamientos. Las tasas de recurrencia sintomática de la endometriosis se ha informado en un rango de 21.5% a los dos años y 50% a los cinco años después del tratamiento (Guo 2009).

La patogénesis precisa de la endometriosis sigue siendo poco clara, pero es evidente que la endometriosis surge de la difusión de endometrio a los sitios ectópicos y el posterior establecimiento de depósitos de endometrio ectópico (Haney 1991; McLaren 1996). Se ha postulado que la presencia de estos depósitos ectópicos da lugar a los síntomas asociados con la enfermedad.

Las primeras escrituras de la endometriosis se encuentran en la literatura hacia el año 1800, pero hasta el siglo XX no se aprecia realmente la incidencia de esta patología. En 1921, John Sampson de Albany, Nueva York, sugirió que la endometriosis peritoneal en la pelvis provenía de la menstruación retrógrada y posteriormente, en 1927, publicó el artículo *Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity* (Sampson 1927) en el que introdujo por primera vez el término de “endometriosis” y defendía la teoría de que la endometriosis era originada por el flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad abdominal, siendo esta teoría válida en la actualidad.

La localización habitual de la endometriosis es la pelvis, en especial los ovarios y las áreas cercanas que están cubiertas por peritoneo, como es el caso del fondo de saco de Douglas, los ligamentos anchos y los ligamentos uterosacros (Dmowski 1984). No obstante, se ha evidenciado la presencia de implantes

endometriósicos en lugares alejados de la pelvis como pulmón, intestino, vejiga, pleura y extremidades (Jenkins 1986).

Las formas clínicas en las que se manifiesta la endometriosis quedan definidas en tres:

1. Implantes endometriósicos en la superficie del peritoneo pélvico y ovarios (endometriosis peritoneal superficial).
2. Quistes ováricos cubiertos por la mucosa endometrial (endometriomas o “quistes de chocolate”).
3. Nódulos de más de 5 mm de infiltración profunda, compuestos por una mezcla de tejido endometriósico con tejido adiposo y fibromuscular, residiendo más frecuentemente entre el recto y la vagina (nódulo endometriósico del tabique rectovaginal) dando lugar a lo que se denomina “endometriosis profunda”.

Las diferentes lesiones endometriósicas pueden darse por separado o en combinación, y están asociadas a riesgo de infertilidad y dolor pélvico crónico (Guzick 1997; Stovall 1998).

A nivel microscópico, la endometriosis se caracteriza por la presencia de glándulas y estroma de localización ectópica. Las glándulas endometriales son frecuentemente irregulares y el aspecto funcional de éstas es variable. En ocasiones sufren cambios cíclicos semejantes al endometrio normal y otras veces recuerdan a la capa basal del endometrio sin sufrir cambios secretores (Bergqvist 1984). El epitelio que recubre las glándulas puede sufrir cambios de tal manera que sea difícil su identificación, basando entonces el diagnóstico en la aparición de estroma de aspecto endometrial. La

hemorragia intersticial es común en la endometriosis. La irritación química y mecánica en los tejidos provoca proliferación de fibroblastos produciendo fibrosis alrededor de la lesión (Schweppe 1981).

Las lesiones endometriósicas situadas sistemáticamente en la superficie del peritoneo y caracterizadas por numerosas glándulas proliferativas con un epitelio columnar o pseudoestratificado son las denominadas lesiones rojas, “en llama” (Nisolle 1997), las cuales afectan principalmente a los ligamentos anchos y a los uterosacos (Jansen 1986). El sangrado induce una reacción inflamatoria provocando la escarificación de estas lesiones rojas convirtiéndose en lesiones negras que aparecen como resultado de la retención de los pigmentos de la sangre proporcionando el color oscuro en la parte interna del tejido (Nisolle 1990). Este proceso de escarificación está, probablemente, causado por una reducción en la vascularización debido a una significativa disminución en las zonas superficiales de capilares y estroma (Nisolle 1993). En algunos casos, el proceso inflamatorio y una subsecuente fibrosis devasculariza totalmente el foco endometriósico, y todo lo que queda del implante ectópico son unas lesiones blancas de aspecto opaco formadas por placas de colágeno. Estas lesiones blancas son inactivas a diferencia de las lesiones rojas, consideradas las más activas y el primer estadio de endometriosis peritoneal (Nisolle 1997).

### **1.1.2 Factores de riesgo.**

La mayoría de los estudios coinciden en que la endometriosis tiene un factor de riesgo común, el hiperestronismo. La exposición al

dietilestilbestrol (estrógeno sintético) en útero (Missmer 2004), la prolongada exposición a estrógenos endógenos debido a una menarquia precoz, menopausia tardía u obesidad, los ciclos menstruales cortos y la larga duración del flujo menstrual (Matorras 1995) han sido propuestos como factores de riesgo.

La obstrucción del flujo menstrual por alteraciones müllerianas (Sanfilippo 1986), el bajo peso al nacimiento (Missmer 2004) y las alteraciones endocrinas químicas producidas por sustancias de nuestro entorno, alimentos, y productos consumidos que interfieren con la biosíntesis de las hormonas y el metabolismo (Diamanti-Kandarakis 2009) también se han asociado a la endometriosis. La presencia de antecedentes familiares de endometriosis, con una herencia posiblemente poligénica multifactorial (Hansen, 2010) y las alteraciones autoinmunes (Giudice 2010), con un aumento en el número y activación de los macrófagos (Berkanoglu 2003) también se han asociado a la endometriosis. Por el contrario, las situaciones con menor exposición estrogénica, como el embarazo, lactancia prolongada y la paridad, se asocian a un menor riesgo de sufrir endometriosis (Matorras 1995; Missmer 2004).

### **1.1.3 Etiopatogenia de la endometriosis.**

Las variantes de la endometriosis no se sustentan en un único mecanismo. Para la comprensión de la patogenia de este trastorno han detenerse en cuenta varias hipótesis, por lo que la endometriosis sigue siendo hoy en día una enfermedad enigmática y a pesar de los estudios realizados hasta la fecha, su etiología permanece aún desconocida.

Hay múltiples y diversas teorías en cuanto a la etiopatogenia de la enfermedad, analizaremos las más relevantes en la comprensión de la patogenia de este trastorno:

### **Teoría de la implantación de células endometriales viables de diseminación retrógrada.**

La teoría de la implantación, fue propuesta por John Sampson, en 1927.

Han de cumplirse varias condiciones; que haya una menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio, que las células endometriales refluidas sean viables en la cavidad peritoneal y que el reflujo de células endometriales se encuentre en condiciones para adherirse al peritoneo con la subsecuente invasión, implantación y proliferación (Seli 2003).

Existen varias observaciones que apoyan esta teoría:

- El grupo de Van der Linden demostró la presencia de células endometriales en el líquido peritoneal mediante inmunohistoquímica, comparando las tinciones de estos fragmentos con aquellos presentes en endometrio, fluido menstrual, peritoneo y lesiones endometriósicas (Van der Linden 1995). Se ha observado menstruación retrógrada en el 90% de las mujeres con trompas de Falopio permeables en la evaluación laparoscópica (Speroff 2005).
- La viabilidad de las células endometriales menstruales y su capacidad para implantar en lugares ectópicos fue probada gracias al cultivo exitoso tanto de células endometriales

procedentes del flujo menstrual (Keettel 1951), como del líquido peritoneal (Beyth 1975; Nagel 1984; Kruitwagen 1991).

- En 1950, se demostró que las células endometriales menstruales eran capaces de implantar invirtiendo el útero de monos, desviando el flujo menstrual hacia la cavidad peritoneal y mostrando que el 50% de los monos desarrollaron endometriosis (Scott 1950; TeLinde 1950). Incluso se ha demostrado que, en algunas mujeres al inyectarles células endometriales del flujo menstrual en tejido adiposo subcutáneo abdominal, estas células quedaban implantadas (Ridley 1958).
- En pacientes con anomalías müllerianas con obstrucción del flujo eferente menstrual, hay un riesgo aumentado de endometriosis (Sanfilippo 1986; Olive 1987) la cual suele remitir tras la corrección de la obstrucción (Roman 2009).
- La distribución anatómica de la endometriosis es importante ya que las localizaciones más frecuentes son las que reciben un flujo menstrual retrógrado más intenso (Jenkins 1986). Sin embargo, aunque el 90% de las mujeres con trompas de Falopio permeables presentan menstruación retrógrada hacia la cavidad peritoneal (Halme 1984), sólo un 1-5% de estas mujeres desarrollan esta patología, y un 30% de éstas últimas tienen una historia de infertilidad (Witz 1997). Por lo que la teoría de Sampson falla al explicar por qué la endometriosis se desarrolla solamente en algunas mujeres. Este aspecto podría ser debido a otros factores como inmunológicos, hereditarios o incluso factores por descubrir aún.

## **Teoría de metaplasia del epitelio celómico.**

Según esta hipótesis, el peritoneo parietal es un tejido pluripotencial que puede sufrir transformaciones metaplásicas para convertirse en un tejido idéntico desde el punto de vista histológico al endometrio normal. Esta teoría fue propuesta en 1898 por Iwanoff, elaborada por Meyer en 1924 y sugerida por Dreifus (1940) y Kretschemer (1945).

El peritoneo pélvico, el epitelio germinal del ovario, y los conductos müllerianos son derivados del epitelio de la pared celómica (Gruenwald 1942). Según esta teoría, la endometriosis surge como resultado de la metaplasia de la serosa peritoneal.

Existen evidencias clínicas que defienden esta teoría:

- . Casos de endometriosis prepuberales (Clark 1948) y en adolescentes sin anomalías en los conductos de Müller (Schifrin, 1973).
- . Endometriosis en mujeres que nunca han menstruado (El-Mahgoub 1980).
- . Endometriosis que se diagnostica en varones (Oliker 1971; Schrodt 1980).
- . Daría sentido a la aparición de endometriosis en cualquier lugar de la cavidad abdominal y de la cavidad pleural (Hobbs 1940; Cassina 1997). Sin embargo, la endometriosis pleural podría ser el resultado de una metaplasia local del mesotelio pleural, aunque también de un posible paso de fragmentos endometriales a través del diafragma.

Pero ni la teoría de la implantación ni la teoría de la metaplasia celómica consiguen razonar la aparición de tejido endometrial a nivel umbilical como lesión aislada (Blumenthal 1981).

### **Teoría del trasplante directo.**

El trasplante directo inadvertido de tejido endometrial en el momento de una cesárea, intervención quirúrgica pélvica y reparación de una episiotomía constituyen la causa más probable de la endometriosis observada en cicatrices quirúrgicas y el peritoneo (Taff 2002).

### **Teoría de los restos embrionarios.**

Los investigadores Von Recklinghausen y Russell introdujeron la teoría de los restos embrionarios. Esta teoría propone que los restos de células originales müllerianas, podrían haber sido activadas para diferenciarse en endometrio en presencia de un estímulo específico (Von Recklinghausen 1896; Russel 1899). La transformación de los restos embrionarios podrían ser una posible explicación para los casos de endometriosis reportados en hombres (Seli, 2003).

### **Teoría de las metástasis linfáticas y vasculares.**

Desde hace tiempo se sabe que la región retroperitoneal disfruta de una profusa irrigación linfática.

La endometriosis puede afectar a casi todos los tejidos y

órganos de los primates humanoides y no humanoides, por lo que el mecanismo de la endometriosis distal podría sustentarse en la diseminación hematológica o linfática (Gong 2011). Por otra parte, la tendencia a la diseminación linfática del adenocarcinoma endometrial pone de relieve la facilidad de transporte del endometrio por esta vía (Mc Meekin 2003). Las metástasis de células endometriales a través del sistema linfático a áreas alejadas, como la pleura, cordón umbilical, espacio retroperitoneal, extremidades inferiores, vagina, y cérvix, es anatómicamente posible debido a la comunicación linfática entre estas estructuras (Ridley 1938; Marshall 1943; Scott 1958).

Esta teoría es la más aceptada a la hora de explicar casos de endometriosis en zonas alejadas de la pelvis como lo son músculo, cerebro, nervios y espacio intervertebral (Batson 1940; Jubanyik 1997).

Recientemente, se ha realizado un estudio prospectivo de 26 casos de mujeres con endometriosis rectosigmoidea en el que se analizaron la afectación ganglionar por focos endometriósicos y establecieron una correlación con parámetros clínicos e histológicos (Noel 2008). Se evidenció afectación ganglionar por la endometriosis en el 42% de las pacientes e invasión linfovascular en el 36,3% de los casos. Además, recientemente, se han descrito casos de endometriosis en los ganglios linfáticos paraaórticos que respalda la hipótesis de la diseminación linfática de la endometriosis y contradice a la mera diseminación locorregional (Beavis 2011).

### **Teoría de la disfunción del sistema inmunitario.**

Por lo general, el tejido menstrual y el endometrio transportados retrógradamente hacia la cavidad peritoneal suelen ser eliminados por acción de distintas células del sistema inmunitario como los macrófagos, los linfocitos citotóxicos naturales y los linfocitos. Por ello la disfunción del sistema inmunitario podría constituir un mecanismo de desarrollo de la endometriosis en pacientes con menstruación retrógrada (Seli 2003).

### **Teoría genética.**

Se han obtenido indicios que apuntan hacia la existencia de un patrón hereditario familiar de la endometriosis, aunque no estaría sujeto a las leyes de la herencia mendeliana. Simpson refirió que el 5,9% de las hermanas y el 8,1% de las madres de las pacientes afectadas presentan endometriosis en comparación con el 1% de los familiares de primer grado del esposo. En otros estudios se ha demostrado la concordancia de la endometriosis en parejas de gemelos monocigóticos, lo que indicaría un sustrato familiar/genético para esta entidad (Simpson 1980).

### **Teoría de las células madre.**

A pesar de las dificultades que supone su clasificación, las células madre se definen como aquellas con la capacidad de auto renovación de células hijas idénticas a ellas así como por la capacidad de diferenciación a tipos celulares especializados. La presencia de células con capacidad regenerativa en el líquido

menstrual, así como la formación de colonias con capacidad de autorenovación en suspensiones de células purificadas procedentes de la regeneración de tejidos de histerectomía, sugiere la existencia de células madre en el endometrio (Wolff 2007).

La presencia de células madre en el endometrio permite conjugar las teorías más aceptadas sobre el origen de la endometriosis, esto es, la menstruación retrograda, la diseminación hematógeno linfática y el trasplante directo. A través de estos mecanismos, las células madre podrían migrar hasta la cavidad peritoneal, lo que supondría la implantación ectópica del tejido endometrial (Maruyama 2010).

### **Teoría de influencia del entorno.**

En numerosos trabajos se ha indicado que la exposición a toxinas ambientales podría participar en el desarrollo de endometriosis. Las toxinas más frecuentes son 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) (Rier 2003). Las toxinas podrían estimular la endometriosis a través del aumento de las concentraciones de interleucina, la activación de las enzimas del citocromo P 450, como la aromatasa y la modificación de la remodelación tisular. Hay estudios en humanos en los que se ha señalado una prevalencia mayor de endometriosis en mujeres cuya leche presenta concentraciones elevadas de dioxinas (Koninckx 1994).

La obtención de numerosos datos en distintos campos científicos ha permitido profundizar en la comprensión de la endometriosis y su patogenia. Sin embargo, se desconoce cuál sería

el mecanismo desencadenante de esta entidad.

#### **1.1.4 Clínica.**

Las presentaciones clínicas más relevantes en la endometriosis son el dolor pélvico durante la menstruación (dismenorrea), esterilidad, hemorragias uterinas disfuncionales y las manifestaciones propias de localizaciones atípicas donde se asienta (Fauconnier 2002), presentando dolor pélvico crónico, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), dolor al defecar (disquecia), trastornos intestinales y/o dolor al orinar (disuria).

#### **Dismenorrea y dolor pélvico crónico.**

Son las manifestaciones clínicas más características de la endometriosis. El dolor pélvico está asociado a endometriosis entre un 50 y 90% de los casos. El dolor puede ocurrir de forma impredecible e intermitente durante el ciclo menstrual, y/o puede ser continuo, pulsátil o punzante y estar aumentado por la actividad física (Giudice 2010).

En la menstruación, el tejido endometrial ectópico se verá estimulado igual que si se encontrara en el útero, creciendo, sangrando y produciendo una inflamación local en el lugar donde se encuentre la lesión. La inflamación implicada en la endometriosis puede estimular las terminaciones nerviosas de la pelvis y por ello causar dolor pélvico crónico (Berkley 2004).

La dismenorrea severa se ha visto asociada a la obliteración del saco de Douglas (Fauconnier 2002), esto suele producirse por la

presencia de nódulos infiltrantes en tabique recto vaginal y en los ligamentos útero sacros que adhieren firmemente al recto y en ocasiones infiltran la pared rectal, pared vesical si los nódulos son anteriores y uréteres si son laterales (Chapron 2003).

### **Alteraciones menstruales.**

Muchas mujeres que sufren endometriosis presentan sangrado menstrual prolongado y abundante (Vigano 2004).

### **Dispareunia.**

La dispareunia profunda (dolor durante o tras las relaciones sexuales) está relacionada significativamente con los nódulos infiltrantes de endometriosis vaginal (Vercellini 1996) y del septo retrocervical (clásica y erróneamente llamado septo rectovaginal según Ronald, 2014) ya que mediante la penetración vaginal se puede presionar alguna de las zonas afectadas dando lugar a un dolor intenso característico. Este dolor puede aumentar si la lesión endometriósica implica una afectación de los ligamentos uterosacros (Fauconnier 2002).

### **Esterilidad.**

La endometriosis puede estar asociada tanto a esterilidad (imposibilidad de quedar gestante tras un año manteniendo relaciones sexuales activas) como a infertilidad (imposibilidad de llevar la gestación a término). Siendo la primera, mucho más

frecuente.

La endometriosis, es la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, es una de las enfermedades pélvicas más comunes en las mujeres. En el grupo de mujeres de infertilidad, 38 por ciento (20-50%) de ellos tienen endometriosis. Si los pacientes tienen una historia de dolor pélvico crónico, la prevalencia podría ser tan alto como 71 a 87 por ciento (Tanprasertkul C 2014).

La esterilidad/infertilidad puede darse por múltiples procesos, entre los que destacan las alteraciones anatómicas del aparato reproductor femenino debido a los implantes peritoneales que producen adherencias y retracciones, imposibilitando una funcionalidad correcta, (Barnhart 2002; Giudice 2010), obliterando tanto las fimbrias como las trompas de Falopio (Guzick 1997; Stovall 1998). Por otro lado, son frecuentes las alteraciones en la foliculogénesis (Doody 1988; Navarro 2003) provocando disfunción ovulatoria, mala calidad ovocitaria, baja tasa de fecundación e implantación (Pellicer 2000; Garrido 2003). Diversos estudios han demostrado que otras alteraciones menos frecuentes como: desarrollo embrionario anormal (Pellicer 2001; Garrido 2002), embriotoxicidad (Simon 1992) y resistencia a la progesterona (Giudice 2010).

### **Disquecia y disuria.**

Síntomas como disuria, disquecia, diarrea, (Donnez 2000), cuadros de obstrucción intestinal, rectorragia (Weed 1987), hematuria, o hidronefrosis por obstrucción ureteral, pueden ser debidos a lesiones endometriósicas en recto-sigma, vejiga, uréteres

o intestino delgado aunque son menos frecuentes (ver Figura 1).



Figura 1: Endometriosis de uréter derecho y sigma.

Generalmente estos síntomas mejoran durante situaciones de hipoestronismo como el embarazo y la menopausia ya que son periodos en los que las mujeres no menstrúan y por consiguiente no hay posibilidad de implantación ectópica del tejido endometrial.

### 1.1.5 Diagnóstico.

La endometriosis es una enfermedad difícil de diagnosticar debido una serie de realidades:

- Presenta una gran variedad sintomática, asemejándose a la

de otros procesos inespecíficos.

- Puede tener una evolución subclínica o asintomática.
- Se trata de una enfermedad con frecuencia progresiva
- Los medios diagnósticos no invasivos tienen importantes limitaciones, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad.
- Los métodos de diagnóstico invasivos, como la laparoscopia, conllevan un importante impacto económico y un riesgo asociado. La laparoscopia presenta un riesgo de lesión en intestino, vejiga, uréteres o vasos sanguíneos de hasta 2,4 % (Garry 2006).

En consecuencia, el diagnóstico suele ser tardío. Varios estudios estiman una media en el retraso del diagnóstico de entorno a los 9,3 años desde la aparición de los primeros síntomas (Gupta 2006). Este retraso implica que las pacientes se ven privadas del tratamiento adecuado durante un largo periodo de tiempo, pudiendo mermar su calidad de vida, producir sufrimiento psíquico y físico, inseguridad y la imposibilidad en algunos casos de poder tener hijos.

La ausencia de tratamiento favorece que la enfermedad evolucione hacia formas más avanzadas, con una mayor sintomatología y secuelas, que requerirán tratamientos más agresivos y costosos. La suma de todos estos factores pone en evidencia la necesidad de nuevos métodos diagnósticos no invasivos.

A continuación, se describen los distintos métodos existentes para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis, así como su

eficacia clínica.

#### **1.1.5.1 Anamnesis.**

La anamnesis es fundamental a la hora de diagnosticar la endometriosis destacando sus síntomas más típicos como son la dismenorrea (75%), el dolor pélvico crónico (70%), dispareunia intensa (44%) y/o disquecia. Estos síntomas alrededor de la menstruación pueden asociarse a sangrado uterino anormal o a síntomas intestinales y vesicales, a infertilidad y a fatiga crónica. A pesar de la poca especificidad de los síntomas, la combinación de alguno de ellos con dismenorrea severa y progresiva o bien la presencia de síntomas no ginecológicos con claro empeoramiento o debut catamenial (rectorragia catamenial, hematuria catamenial, disquecia catamenial, dolor pleural catamenial con o sin neumotórax asociado, dificultad de vaciado vesical o síndrome miccional catamenial, etc.) deben considerarse síntomas diana que deben hacer sospechar la presencia de endometriosis profunda y derivar a la paciente a centros especializados que permitan diagnosticarla correctamente y tratarlo de forma multidisciplinar.

#### **1.1.5.2 Exploración física.**

Las mujeres con endometriosis suelen presentar retroversión, fijación o lateralización del útero, tumoraciones anexiales o nódulos en el fondo de saco de Douglas, generalmente dolorosos a la movilización profunda del fondo de saco vaginal posterior.

### **1.1.5.3 Técnicas de imagen.**

#### **Ultrasonografía transvaginal.**

Es una técnica por la que se puede sospechar el cuadro de la endometriosis. Puede aportar signos indirectos del proceso inflamatorio, mostrar desviaciones de los órganos pélvicos, formaciones quísticas de ecolucidez disminuida, pero por el contrario no aporta información sobre posibles adherencias pélvicas laxas, lesiones pequeñas o implantes peritoneales (Patel 1999). La ultrasonografía Doppler podría ayudar al establecimiento del diagnóstico ya que muestra el escaso flujo de sangre en un endometrioma comparado con el flujo normal de tejido ovárico normal, y el flujo aumentado de un tumor ovárico (Brosens 2004).

#### **Resonancia magnética.**

La resonancia magnética permite la valoración global de la pelvis y tiene especial interés en los casos de endometriosis infiltrante profunda. Su papel primordial es la identificación de lesiones en el tabique rectovaginal, la evaluación de dolor recurrente y/o la monitorización de la respuesta al tratamiento (Ascher 1998).

Ambas técnicas representan un diagnóstico pobre para la detección de implantes y adherencias, tanto peritoneales como ováricas. Sin embargo, aportan buena información sobre endometriomas ováricos (Moore 2002), con rangos de sensibilidad entre el 80 y 90% y de especificidad entre el 60 y 98%.

#### **1.1.5.4 Biomarcadores.**

##### **Marcadores endometriales.**

La aromatasa P450 es la enzima que cataliza la conversión de androstendiona y testosterona hacia estrona (E1). Esta aromatasa es expresada en endometrio ectópico de mujeres con endometriosis, pero no en endometrio de mujeres sin la enfermedad. Kitawaki, en 1999, reportó que la detección de la proteína aromatasa P450 en biopsias endometriales estaba fuertemente relacionada con la presencia de endometriosis o adenomiosis, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 100% (Kitawaki 1999).

Otro estudio prospectivo realizado por Dheenadayalu y colaboradores reporta que la expresión del ARNm de la aromatasa P450 no está únicamente presente en mujeres con endometriosis, pero también está asociada a la mayoría de los trastornos proliferativos hormono-dependientes del útero. El diagnóstico a través del ARNm de la aromatasa P450 presenta una sensibilidad del 82% y una especificidad del 59% (Dheenadayalu 2002).

En contraposición, Donnez y colaboradores reportaron, mediante técnicas de inmunohistoquímica y de análisis de expresión de ARNm, la ausencia de la proteína aromatasa y niveles muy bajos de expresión del ARNm de la aromatasa en lesiones endometriósicas ováricas (Colette 2009). Estos niveles de expresión del ARNm de la aromatasa, prácticamente inapreciables, se deben probablemente a la presencia de células foliculares en las biopsias, ya que se conoce que los folículos tienen altos niveles de aromatasa antes de la ovulación (Sasano 1989).

## **Marcadores séricos.**

La investigación de biomarcadores específicos, como método no invasivo para el diagnóstico temprano de la enfermedad, ha adquirido un creciente interés durante los últimos años. A este respecto, el marcador de referencia utilizado en la rutina clínica es el CA125 sérico, que tal y como hemos descrito, no es un marcador exclusivo de endometriosis. Los marcadores sirven para valorar el grado de actividad de las lesiones y para monitorizar respuesta al tratamiento; así como para hacer diagnóstico diferencial con patología ovárica neoplásica (cuando añadimos el HE4) elevándose de manera drástica.

La complejidad de esta enfermedad y su carácter multifactorial hacen más probable que se requiera la combinación de varios marcadores para alcanzar valores de sensibilidad y especificidad aceptables en clínica. Numerosos estudios comparativos han revelado la identidad de potenciales marcadores de endometriosis, pero su traslación a herramientas de diagnóstico y pronóstico clínicamente relevantes hace necesaria una validación robusta de los cambios observados. Dichos estudios de validación deben estar bien diseñados y controlados requiriendo amplias cohortes en las que cada conjunto debe estar equilibrado y apropiadamente representado para abarcar la mayoría de la variabilidad existente (Ametzazurra 2011).

Otro marcador de interés es la IL-6. Estudios recientes han demostrado el aumento de los niveles de IL-6 en pacientes diagnosticadas de una endometriosis moderada (Martinez 2007), por lo que se considera un marcador fiable y no invasivo de estadios intermedios de la enfermedad.

El estadio de endometriosis puede tener repercusiones en los niveles de estos biomarcadores, por ejemplo mujeres con endometriosis peritoneal superficial pueden presentar diferentes marcadores que aquellas que padecen endometriosis profunda del espacio retrocervical (May 2010).

#### **1.1.5.5 Diagnóstico invasivo: Laparoscopia.**

Es considerada el *gold standard* para el diagnóstico de la endometriosis (Brosens 2003), ya que permite visualizar las lesiones típicas y su localización, permitiendo así el estudio de la extensión de las lesiones, pudiendo establecer el estadio de acuerdo con varias clasificaciones propuestas. La toma de biopsia supone la confirmación histológica de la existencia de tejido endometrial ectópico.

Se han utilizado varios tipos de muestra para el estudio de la endometriosis, como líquido peritoneal, tejido endometrial, lesiones endometriósicas y suero.

#### **1.1.6 Estadiaje de la endometriosis.**

La Sociedad Americana de Fertilidad (SAF) realizó una clasificación en 1979, revisada en 1985 (Figura 1.5), y que actualmente es la más utilizada, mediante un sistema de puntuación atendiendo a la endometriosis peritoneal, ovárica y tubárica por el cual podríamos clasificar la endometriosis en

. Estadio I / mínimo: 1-5

- . Estadio II / leve: 6-15
- . Estadio III / moderado: 16-40
- . Estadio IV / severo : >40

ANEXO 1

CLASIFICACION REVISADA PARA LA ENDOMETRIOSIS - 1996  
SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRM)

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
 Estado I (mínimo) 1-5  
 Estado II (leve) 6-15 Laparoscopia Laparotomía Fotografía  
 Estado III (moderado) 16-40 Tratamiento recomendado  
 Estado IV (severo) >40  
 Total \_\_\_\_\_ Pronóstico \_\_\_\_\_

ENDOMETRIOSIS	<1 CM	1-3 CM	>3 CM
SUPERFICIAL	1	2	4
PROFUNDA	2	4	6
<b>D</b> SUPERFICIAL	1	2	4
<b>D</b> PROFUNDA	4	16	20
<b>I</b> SUPERFICIAL	1	2	4
<b>I</b> PROFUNDA	4	16	20
<b>OBLITERACION FONDO DE SACO POSTERIOR</b>	PARCIAL 4		COMPLETA 40
<b>ADHERENCIAS</b>	<1/3 COMPROMISO	1/3-2/3 COMPROMISO	>2/3 COMPROMISO
<b>D</b> TENUES	1	2	4
<b>D</b> DENSAS	4	8	16
<b>I</b> TENUES	1	2	4
<b>I</b> DENSAS	4	8	16
<b>D</b> TENUES	1	2	4
<b>D</b> DENSAS	4	8	16
<b>I</b> TENUES	1	2	4
<b>I</b> DENSAS	4	8	16

\* Si el extremo fimbriado de la trompa uterina está completamente comprometido, cambie la asignación de puntaje a 16  
 Anote la apariencia de los tipos de implantes superficiales como [(R), rojo, rojo-rosado, en llamas, implantes vesiculares, vesículas transparentes], Blanco [(B), opacas, defectos peritoneales, amarillo-café o negro (N), depósitos de hemosiderina, azul]. Anote el porcentaje del total como R %B % y N%. El total debe ser igual a 100%.

Endometriosis Adicional \_\_\_\_\_ Patología Asociada \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

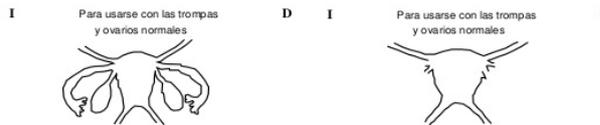


Figura 2. Clasificación revisada de la SAF para la endometriosis.

### **1.1.7 Tratamiento.**

La endometriosis es una enfermedad crónica que representa un problema relevante de salud pública. Según la sociedad americana de medicina reproductiva “la endometriosis es una enfermedad crónica que requiere un plan de tratamiento a largo plazo cuyo fin es maximizar el uso de los tratamientos médicos y así evitar los tratamientos quirúrgicos de repetición” (Sanchez-Fernandez 2011).

El tratamiento de la endometriosis debe ir orientado a disminuir la sintomatología, eliminar las lesiones endometriósicas y prevenir las recidivas. El dolor y la infertilidad podrían hacer necesaria la utilización de analgésicos y de técnicas de reproducción asistida (TRA). La actitud terapéutica dependerá fundamentalmente de la sintomatología que presente la paciente y del deseo gestacional.

#### **1.1.7.1 Tratamiento hormonal.**

Los tratamientos hormonales tienen como finalidad disminuir el crecimiento y la actividad de las lesiones endometriósicas, limitando el sangrado cíclico, con el fin de mejorar la sintomatología y frenar de manera transitoria la progresión de la enfermedad. A continuación se presentan las principales estrategias:

##### **a) Anticonceptivos orales (ACO).**

Los ACO inducen una pseudo-decidualización y

posterior atrofia del tejido endometrial eutópico y ectópico, inhiben la ovulación y parece ser que este reposo ovárico disminuye la posibilidad de progresión y recaídas de la endometriosis, ya que pueden provocar que el tejido endometrial regrese o desaparezca. Los ACO más utilizados son los que combinan un estrógeno y un gestágeno. La administración aislada de estrógenos estaría contraindicada, ya que favorece el desarrollo de esta patología estrógeno-dependiente, por lo que la combinación con géstatenos contrarresta el efecto que tienen los estrógenos sobre el endometrio. Los ACO pueden utilizarse de forma cíclica o continua sin haber evidencia científica respecto a las diferencias en la clínica referida por las pacientes entre ambas formas de uso (Giudice 2010).

#### **b) Progestágenos.**

Los progestágenos inhiben el crecimiento de tejido endometrial, produciendo en una primera fase decidualización y después atrofia (Cirkel 1996). Los efectos adversos como náuseas, aumento de peso, sangrado irregular y síndrome premenstrual, así como una alteración de los niveles lipídicos y disminución de la densidad mineral ósea, dependen del tipo, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración (Mahutte 2003; Surrey 2006). En la actualidad, un progestágeno prometedor es el Dienogest (DNG). El DNG es un gestágeno oral derivado de la 19-nortestosterona, que debido a su actividad antiovulatoria y antiproliferativa sobre las células endometriales, y sus efectos inhibitorios sobre la

secreción de citocinas, tiene mayor afinidad por los receptores de progesterona que la Progesterona P4 natural (Harada 2010) e inhibe la angiogénesis del endometrio ectópico, produciendo cambios en los microvasos sanguíneos (Katayama 2010).

### **c) Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel (LNG).**

El DIU-LNG produce una liberación a nivel local de Levonorgestrel a dosis bajas. Esto produce una inhibición en el crecimiento de tejido endometrial, produciendo primero decidualización y después atrofia. El paso de este gestágeno a la circulación general hace que pueda actuar sobre los implantes endometriósicos en otras localizaciones peritoneales. Su uso a largo plazo no afecta significativamente en la densidad ósea ni en los niveles lipídicos. La mejoría más significativa de síntomas se observó a los 12 meses. (Sanchez-Fernandez 2011).

### **d) Danazol.**

El danazol es un esteroide sintético derivado de la 17-etinilttestosterona. Altera el estado endocrino e inmunológico de la paciente (Metzger 1989). Su eficacia deriva de la capacidad de producción de andrógenos con baja producción de estrógenos, lo que provoca una supresión de la ovulación, menstruación y una atrofia del endometrio generando una pseudomenopausia, además de tener una acción inmunitaria. Este medicamento está contraindicado en mujeres con

insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia renal, hepatopatías y durante el embarazo, por sus efectos androgénicos en el feto. El inconveniente del danazol en el tratamiento de la endometriosis es la presencia de algún efecto secundario en un 85% de las pacientes, siendo el más característico el efecto masculinizante que en algunos casos y según la intensidad del tratamiento y la dosis, obligan a la interrupción de la medicación (Fedele 2004; Luciano 2006).

#### **e) Análogos de la GnRH.**

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son péptidos sintéticos que han sufrido modificaciones en su estructura para alterar su afinidad con el receptor de la GnRH o para retrasar su aclaramiento metabólico, aumentando así su vida media y su potencia. Éstos están ampliamente utilizados en el tratamiento de la endometriosis. Estos agonistas tienen mayor afinidad por el receptor de la GnRH, que la propia GnRH, y además poseen la propiedad de causar un aumento inicial de la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), denominado efecto *flare up*; produciendo una inhibición tanto de los receptores como de las vías de transmisión de mensajeros post-receptores, debido a la acción permanente sobre su receptor. Se consigue así su objetivo principal que es la supresión hipofisaria, disminuyendo finalmente la producción de LH y FSH por el ovario. Esto se traduce en la interrupción del ciclo menstrual resultando en un estado hipoestrogénico, atrofia endometrial y amenorrea, reversible al

dejar la medicación (Bergqvist 1995). Se han desarrollado diferentes análogos de vida media corta (buserelina, triptorelina y nafarelina) y los depot, de vida media más larga (leuprorelina y goserelina), al sustituir aminoácidos en la GnRH original. Estos análogos son inactivos por vía oral y deben administrarse por vía intramuscular, subcutánea o nasal. El uso crónico de estos medicamentos presenta efectos adversos sobre la densidad mineral ósea, por lo que el problema que presenta este tratamiento es el riesgo de sufrir osteoporosis (Revilla 1995; Al Kadri 2009). Por este motivo, en la práctica clínica se suele añadir terapia add-back, contrarrestando este efecto.

#### **f) Antagonistas de la GnRH.**

Los antagonistas de la GnRH, como la cetorelina y la ganirelina, actúan de forma competitiva uniéndose a su receptor, bloqueándolo y provocando en el transcurso de unas horas la supresión hipofisaria. Tienen la ventaja de conseguir este efecto desde la primera aplicación, a diferencia de los agonistas que lo consiguen a partir de la segunda dosis. Poseen el inconveniente de que hay que administrarlos a diario (no existen formulaciones depot) e inducen los mismos efectos secundarios que los agonistas de la GnRH.

#### **g) Inhibidores de la aromatasa.**

Debido a que la endometriosis es un problema estrógeno dependiente, estos inhibidores de la aromatasa,

enzima final de la biosíntesis de estrógenos, provocan un bloqueo en la transformación de androstendiona en testosterona y ésta en estrógenos. El bloqueo de la actividad de la aromatasa representa una nueva generación de tratamiento para la endometriosis. Estos inhibidores poseen una gran potencia y han sido utilizados con éxito en el tratamiento frente a la endometriosis. Son el anastrozol y el letrozol (Noble 1996; Amsterdam 2005; Nawathe 2008; Bulun 2009). Su problema a corto/medio plazo es el mismo que los análogos de la GnRH, el hipoestrogenismo y sus consecuencias.

#### **h) Terapia antiangiogénica.**

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) promueve la angiogénesis. Este factor está expresado de forma abundante en las células del endometrio ectópico, por lo que juega un papel importante en la patogénesis de la endometriosis. Los macrófagos del líquido menstrual y peritoneal son responsables de la producción de VEGF. En consecuencia, la angiogénesis y la adhesión de las células endometriales se favorecen por la presencia de sangre menstrual en la cavidad peritoneal.

La eficacia de la terapia antiangiogénica en el tratamiento de la endometriosis demostró que el uso de un receptor soluble truncado que antagonizaba el VEGF lograba la destrucción vascular y reducía significativamente los implantes endometriósicos (Hull 2003). Del mismo modo, Nap experimentó en ratones con varios agentes antiangiogénicos

como la avastina y endostatina. Señaló que dichos agentes disminuían el número de lesiones endometriósicas y vasos sanguíneos, en comparación con los controles (Nap 2004).

#### **i) Antagonistas de la progesterona.**

Los antagonistas de la progesterona, como la mifepristona, bloquean selectivamente el receptor de la progesterona en las células endometriales. Una ventaja de estos fármacos es que suprimen el crecimiento de las células endometriales sin eliminar el efecto de los estrógenos en otros tejidos. El problema de estos fármacos es que a largo plazo pueden comprometer la integridad funcional del endometrio.

#### **j) Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos y del receptor de la progesterona.**

Estos fármacos modulan los receptores de estrógenos y de progesterona. Pueden modularlos en sentido positivo o negativo según el órgano diana. Por lo tanto los **moduladores selectivos de los receptores estrogénicos** pueden tener efectos antiestrogénicos o proestrogénico en función del tejido diana y los **moduladores selectivos de los receptores de progesterona también** pueden tener efectos antiprogestágeno o progestágeno en función del tejido diana.

El acetato de ulipristal es un novedoso ligando sintético modelador selectivo del receptor de progesterona. Es útil en el tratamiento de los fibromas uterinos y actualmente se están

realizando estudios para demostrar su utilidad en la endometriosis.

### **1.1.7.2 Tratamiento quirúrgico.**

La decisión entre el tratamiento médico para suprimir la endometriosis y el tratamiento quirúrgico para el alivio del dolor crónico por endometriosis siempre dependerá de la sintomatología, de los deseos reproductivos y de la edad de la paciente en cuestión.

Las tres indicaciones actuales de cirugía son:

- Sintomatología refractaria al tratamiento médico.
- Hidrosalpinx en el contexto de esterilidad.
- Endometrioma grande (más de 5 cm) o sospechoso de malignidad en las técnicas de imagen con necesidad de analizar anatomopatológicamente la lesión.( Figura 3)



Figura 3: Endometrioma grande ovario derecho, hidrosalpinx trompa de Falopio izquierda y nódulo endometriósico profundo en recto.

Una vez decidido el tratamiento quirúrgico, éste debe ir dirigido a realizar una escisión total de la endometriosis pélvica y extra pélvica, a ser posible, en un mismo acto quirúrgico y por un equipo multidisciplinar compuesto de ginecólogos, cirujanos generales y urólogos especializados en cirugía de endometriosis, con el objeto de que sea el único y último tratamiento quirúrgico para la paciente (evitándose así las cirugías reiterativas).

Cabe destacar, que esta enfermedad ha provocado una verdadera revolución en los procedimientos laparoscópicos debido a la complejidad que exige la escisión total de las lesiones de endometriosis, sobre todo de las lesiones profundas, en las que la

afectación de los vasos sanguíneos importantes, nervios, uréteres y porciones del intestino, es habitual. Sin embargo, la habilidad del equipo debe ser proporcional a las dificultades existentes, lo que demanda la formación de profesionales especializados, capaces de enfrentarse a estos desafíos y que exigen un entrenamiento distinto al aplicado en la cirugía ginecológica habitual. (Carmona 2009) (Pereira 2010)

#### **a) Cirugía conservadora.**

El tratamiento conservador busca preservar la integridad del aparato reproductor, tratando de eliminar la mayor cantidad posible de focos, nódulos y placas endometriósicas, liberar las adherencias que comprometen su función y reseca los endometriomas ováricos dejando la cavidad libre de enfermedad. En general, se intenta restaurar la anatomía pélvica, conservando total o parcialmente el útero, las trompas y los ovarios.

En general, el tratamiento quirúrgico de la endometriosis debe ser principalmente por vía laparoscópica y no por laparotomía, pues existe un periodo de recuperación mucho más corto además de un menor grado de aparición subsecuente de adherencias (Ruiz-Flores 2011).

La cirugía conservadora de la endometriosis tiene como meta la escisión de todas las lesiones endometriósicas macroscópicas visibles, con la preservación de la función ovárica y la restauración de la anatomía pélvica normal. ( Figura 4).

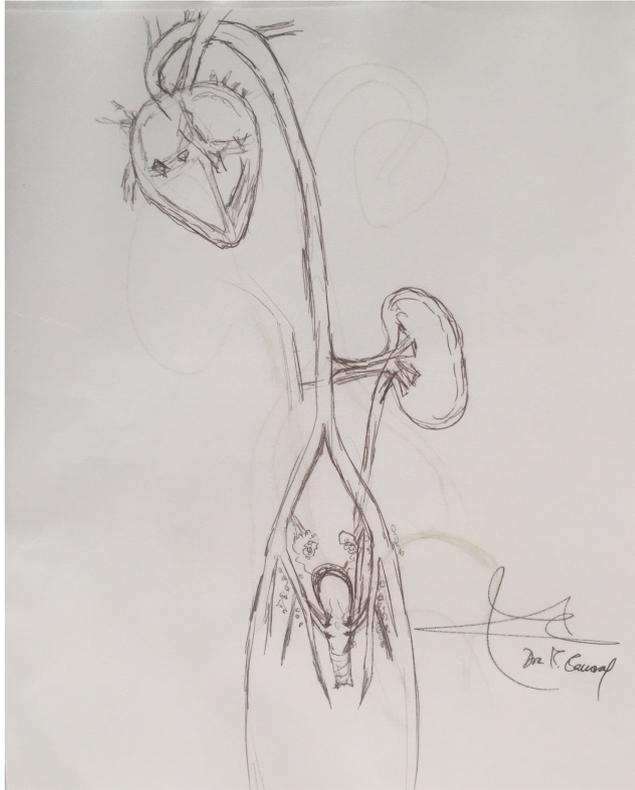


Figura 4: Anatomía normal

### **b) Cirugía radical o histerectomía.**

Por otro lado, el tratamiento radical implica además provocar una castración al retirar los ovarios, pudiendo complementarse con una histerectomía con salpingooforectomía bilateral si se estima conveniente. Este tratamiento está indicado en los casos en que la sintomatología dolorosa no cede con ningún tipo de tratamiento.

La histerectomía es útil en los casos de endometriosis profunda en mujeres cuyo deseo genésico está cumplido. Está recomendado prescribir terapia de reemplazo hormonal (TRH) después de la extracción de los ovarios, siendo siempre terapia hormonal combinada con estrógenos y gestágenos aunque se le

haya practicado una histerectomía. Hay que recordar que la endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente con la necesidad del freno gestagénico.

### **1.1.7.3 Endometriosis y TRA.**

La reserva ovárica de las pacientes con endometriosis se encuentra con frecuencia disminuida, especialmente cuando han sido sometidas a varias intervenciones quirúrgicas. El número de ovocitos recuperados en las pacientes con endometriosis es más bajo cuando se compara con otras afecciones (Minguez 1997). Como técnicas de reproducción asistida tenemos:

#### **a) Inseminación intrauterina (IIU).**

Esta técnica está indicada en endometriosis leves o moderadas sin afectación tubárica y ateniéndose a las indicaciones de la propia técnica.

#### **b) Fecundación in vitro (FIV).**

Esta es la técnica de reproducción asistida de elección, estando descrito un descenso en la tasa de gestación con respecto a otras causas de esterilidad debido a una peor calidad embrionaria.

### **c) Donación de ovocitos.**

La donación de óvulos es la opción terapéutica que se suele recomendar tras varios fallos repetidos en TRA, ya que se ha observado en varios trabajos que pacientes con endometriosis poseen la misma probabilidad de: implantación, embarazo, aborto y tasa de recién nacido vivo, que otras receptoras cuando los ovocitos provienen de donantes sin endometriosis (Simon 1994; Díaz 2000).

Estos fallos repetidos en TRA, en los casos de estadios avanzados de endometriosis, podrían estar relacionados con un número reducido de ovocitos recuperados, así como de la calidad de los mismos, lo que reduce el número de embriones seleccionados disponibles para ser transferidos (Díaz 2000). Respecto a la receptividad endometrial, un estudio de García-Velasco comprobó que el endometrio de mujeres con endometriosis desarrollaba una respuesta adecuada a la TRH en términos de receptividad uterina.

## **1.2 PAPEL DEL ESTRÓGENO EN LA ENDOMETRIOSIS**

El estrógeno constituye un factor determinante para el desarrollo de la endometriosis. En la mujer, los ovarios son los productores principales de la síntesis de estrógenos pero muchos tejidos periféricos producen estrógenos por medio de la aromatización de los andrógenos ováricos y adrenales (Serafini 2011).

Se ha mostrado que los implantes endometriósicos expresan aromatasa y 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

(HSD17B1), las enzimas implicadas en la conversión de androstendiona en estrona (E1) y E1 en estradiol. Por otra parte, los implantes, carecen de 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD17B2), cuyo papel es inactivar los estrógenos (Bulun 2000). Esta combinación enzimática, garantiza la exposición de los implantes a un ambiente estrogénico. Los estrógenos sintetizados en el seno de las lesiones endometriósicas pueden ejercer su efecto biológico en el mismo tejido o célula en el que son sintetizados, lo que se denomina intracrinología.

Además, en el endometrio normal no se expresa la aromatasa y las concentraciones de HSD17B2 son altas en condiciones de estimulación por la progesterona, lo que disminuye la acción estrogénica sobre el mismo. La progesterona actúa antagónicamente a los estrógenos en el endometrio durante la fase lútea del ciclo menstrual. La endometriosis representa un estado de resistencia relativa a la progesterona que impide la atenuación de la estimulación estrogénica en este tejido. La progesterona constituye la molécula inductora más potente de la aromatasa en las células estromáticas endometriales. El estradiol sintetizado como respuesta al aumento de la actividad de la aromatasa, aumenta la producción de progesterona por estimulación de la encima COX 2 en las células endometriales uterinas creando un bucle de retroalimentación positiva que potencia los efectos estrogénicos en la proliferación de la endometriosis.

### **1.3 CONCEPTO DE DAG Y SU RELACION CON PATOLOGIA ENDOCRINO-GINECOLOGICA**

La distancia anogenital (DAG) es un marcador de desarrollo genital que presenta dimorfismo sexual en mamíferos placentarios. Diversos estudios experimentales han demostrado que la DAG se determina en útero y persiste durante toda la vida adulta, siendo un reflejo del ambiente hormonal prenatal. En humanos, se correlaciona con variables anatómicas y fisiológicas dependientes de andrógenos/estrógenos en la edad adulta. Muchos estudios han demostrado que una exposición prenatal a elevados niveles de andrógenos, tanto exógenos como endógenos, da como resultado una DAG más larga y masculina (Torres, Mendiola 2014). Además, esta DAG persiste a lo largo de la vida adulta, proporcionando una lectura fiable del nivel de exposición a andrógenos en la etapa prenatal. A su vez, la DAG predice alteraciones de la función reproductiva durante la vida adulta. Así, una DAG más corta en varones se asocia con una peor calidad seminal e infertilidad, mientras que en mujeres se ha observado una asociación positiva entre la DAG y el número de folículos ováricos y mayores concentraciones de testosterona sérica (Torres, Mendiola 2014).

Diversos estudios en modelos animales han demostrado que la exposición exógena a diversos productos químicos que actúan como alteradores o disruptores endocrinos ambientales modifica el equilibrio hormonal del organismo durante el período prenatal y puede afectar al desarrollo del tracto reproductivo. Por ejemplo, exposiciones al fungicida vinclozolina, cuyo efecto antiandrogénico es conocido, se asocia con alteraciones en el desarrollo del tracto reproductivo de la descendencia masculina, incluyendo un

acortamiento de la DAG. Otras sustancias como los fungicidas triazoles se han relacionado con una afectación del desarrollo reproductivo de las crías hembras, con efecto virilizante y, por tanto, mayor DAG.

En humanos, se ha visto que la exposición prenatal a alteradores endocrinos está relacionada con la alteración o modificación de la DAG en la descendencia masculina. Recientemente, Mira-Escolano y colaboradores (2014), han mostrado una asociación positiva entre la presencia de ciclos irregulares maternos (relacionado con un ambiente hiperandrogénico) previos al embarazo y una DAG mayor en su descendencia femenina. Por lo tanto, la DAG podría ser utilizada como un indicador fiable de la exposición fetal a distintas sustancias que puedan actuar como alteradores endocrinos, algo que ha sido poco estudiado en población humana femenina.

Existen dos variantes de distancia anogenital (DAG): ano-clítoris  $DAG_{AC}$ : desde el dorso del clítoris hasta el margen anal superior y  $DAG_{AH}$ : desde inicio horquilla vulvar al margen anal superior.

#### **1.4 HORMONA ANTIMÜLLERIANA**

La hormona antimülleriana (AMH) es una glicoproteína dimérica que inhibe el desarrollo de los conductos de Müller en el embrión masculino. Su nombre proviene de su descubridor Johannes Peter Müller. También ha sido llamada factor inhibidor mülleriano (FIM), hormona inhibidora mülleriana (HIM) o sustancia inhibidora mülleriana (SIM).

Se trata de una sustancia producida por las células de Sertoli inmaduras y células de la granulosa postnatales. Mientras la AMH es medible en varones durante la infancia y la adultez, no puede ser detectada en las mujeres hasta la pubertad. La AMH es expresada por células granulosas en el ovario durante la edad reproductiva y controla la formación de los folículos primarios inhibiendo el excesivo reclutamiento folicular por el FSH. También tiene un rol en la foliculogénesis y algunas autoridades la sugieren como medida para algunos aspectos de la función ovárica, útil en condiciones como el síndrome poliquístico ovárico y el fallo ovárico prematuro como estimación de la reserva ovárica en mujeres. La producción de AMH por las células de Sertoli en los testículos permanece alta en la infancia pero se reduce a niveles bajos durante la pubertad y la adultez. Su estimación también puede ser útil para la detección de tejido testicular, para su evaluación funcional prepuberal y en la búsqueda de tumores de células de la granulosa en adultos. Las medidas de la AHM se han vuelto ampliamente usadas en los últimos años para la evaluación de presencia y función testicular en niños con condiciones hermafroditas o con genitales ambiguos.

Una amplia variedad de marcadores biológicos se han propuesto como predictores de respuesta ovárica, ahora está claro que la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (AFC) parecen ser algunos de los datos analíticos y ecográficos que aportan mayor rendimiento para el cálculo de la reserva ovárica. (Broekmans et al. , 2006;. Broer et al, 2009, 2011).

## **Utilidad clínica de la AMH.**

Como ya se ha comentado, la endometriosis ovárica es reconocida con el término común como endometrioma. La intervención quirúrgica, la laparoscopia, es la opción más útil para su posterior evaluación, tratamiento y eliminación patológica. Por otra parte, la cirugía laparoscópica es actualmente aceptada como el procedimiento de elección para ambas modalidades diagnósticas y terapéuticas. Las revisiones sistemáticas mostraron que la cirugía de escisión o cistectomía ovárica laparoscópica para el endometrioma proporciona resultados más favorables que el drenaje y la cirugía de ablación con respecto a la recurrencia del endometrioma, y la recurrencia de los síntomas de dolor. Sin embargo, hubo algunos informes que mostraban el impacto negativo sobre la reserva ovárica, medida por los niveles séricos de la hormona antimülleriana (AMH) después de la cistectomía ovárica. Este efecto negativo había sido explicado por la lesión de los folículos ováricos adyacentes durante la escisión de la pared del quiste.

Niveles de AMH representan el pool folicular ovárico y podrían ser un marcador útil de la reserva ovárica. La aplicación clínica de la medición de la AMH se ha propuesto en la predicción de los aspectos cuantitativos y cualitativos en las técnicas de reproducción asistida (TRA) ya que la AMH parecía ser un mejor marcador para predecir la respuesta ovárica al controlar la estimulación ovárica que la edad del paciente, la FSH (hormona estimulante folicular), el estradiol y la inhibina B (La Marca 2009).

## 1.5 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

La DAG es un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios. La DAG depende de andrógenos y es alrededor de 2 veces más larga en machos que en hembras, tanto en animales como en humanos. Estudios en modelos animales han demostrado que la DAG se determina en útero y persiste durante la vida adulta, como un reflejo durante toda la etapa vital de la androgenicidad del ambiente prenatal.

Por todo lo anterior, se plantea un estudio de casos y controles con casos prevalentes e incidentes de endometriosis que se identificarán desde el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” (HCUVA). El equipo del proyecto medirá la DAG en todos los pacientes (casos y controles) y recopilará toda la información epidemiológica necesaria para el estudio. Confirmar una asociación entre las medidas de DAG y la endometriosis abriría una nueva área de investigación y proporcionaría un nuevo biomarcador clínico accesible a especialistas médicos con potencial interés en la práctica clínica diaria.

Por último se analizará la hormona antimülleriana como marcador sérico predictor de la baja reserva ovárica en enfermas con endometriosis y se tratará de correlacionar la medición de la DAG con el valor de la AMH.

## **II. HIPÓTESIS**

## II. HIPÓTESIS

1. Las mujeres con endometriosis presentan ambas DAG ( $DAG_{AF}$  y  $DAG_{AC}$ ) acortadas con respecto a los controles.
2. La incidencia de DAG acortada es mayor en los casos de endometriosis profunda.
3. La AMH es menor en enfermas con endometriosis y con la DAG acortada.

### **III. OBJETIVOS**

### III. OBJETIVOS

1. Analizar y comparar las medidas de DAG ( $DAG_{AH}$  y  $DAG_{AC}$ ) entre mujeres con endometriosis (casos) y sin endometriosis (controles).
2. Analizar la severidad del estadio de endometriosis en relación con las medidas de DAG.
3. Analizar la AMH en las enfermas de endometriosis y describir si están relacionadas con la presencia de una DAG alterada.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODO**

## **IV.-MATERIAL Y MÉTODO**

### **1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

El estudio para valorar la DAG y la AMH como nuevo biomarcador clínico en pacientes con endometriosis es un estudio observacional de casos y controles. El estudio se llevó a cabo entre el 10 de Septiembre del 2014 y el 20 de Mayo del 2015 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de la Región de Murcia. Murcia es una ciudad española, capital del municipio y de la comunidad autónoma de la Región de Murcia. Es el centro de la comarca natural de la Huerta de Murcia y de su área metropolitana. Está situada en el sudeste de la Península Ibérica a orillas del río Segura, en la denominada presión prelitoral murciana, a 40 km en línea recta del Mar Mediterráneo. Con 439.712 Murcia ocupa el séptimo puesto en la lista de municipios de España por población.

El grupo de casos está compuesto por 116 mujeres en edad fértil (18-45 años) diagnosticadas por la Unidad de Endometriosis del citado HCUVA. El grupo control está compuesto por 74 mujeres en edad fértil (18-45 años) sanas y asintomáticas que consultan en su médico de Atención Primaria para revisión de rutina. El comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia aprobó dicho estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes. Se citó a cada una de las pacientes en la consulta de Endometriosis del HCUVA donde se les realizó un examen físico, historia ginecológica y ecografía ginecológica realizada por expertos.

Además, tanto el grupo control como el de casos y sus madres, completaron cuestionarios sobre antecedentes personales,

sociodemográficos, calidad de vida, alimentación, consumo de alcohol y tabaco, historia de esterilidad y sexualidad.

## 2.- EXAMEN FÍSICO DE LAS PARTICIPANTES.

El índice de masa corporal (IMC) fue calculado para cada una de las participantes. La exploración fue realizada en posición de litotomía dorsal sobre la camilla de exploración ginecológica con las perneras colocadas de modo que exista un ángulo de 90° entre cadera y espalda permitiendo una posición relajada de la pelvis. Durante la exploración se obtuvieron mediciones de dos variantes de distancia anogenital (DAG): ano-clítoris  $DAG_{AC}$ , desde el dorso del clítoris al margen superior del ano y ano-horquilla vulvar ( $DAG_{AH}$ ): desde inicio horquilla vulvar posterior al margen superior del ano.

Para mejorar la precisión, dos examinadores hicieron cada una de las medidas dos veces, obteniendo un total de cuatro mediciones. Utilizándose como estimación la media de las cuatro estimaciones. (Figuras 5.1/5.2/ 5.3) (Fotos reproducidas con permiso de la paciente).

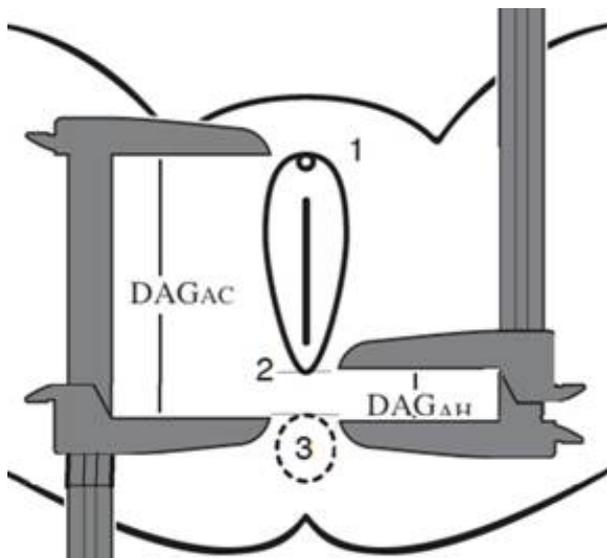


Figura 5.1 Mediciones de la distancia anogenital:  $DAG_{AC}$ , desde el dorso del clítoris al margen superior del ano (punto 1 al punto 3); y  $DAG_{AH}$ , desde la horquilla vulvar hasta el margen anal superior (punto 2 al punto 3). Adaptado con permiso de Sathyanarayana et al. (2010).



Figura 5.2 Mediciones de la distancia anogenital:  $DAG_{AC}$



Figura 5.3 Mediciones de la distancia anogenital:  $DAG_{Ah}$ , desde la horquilla vulvar hasta el margen superior del ano.

### 3.- EXAMEN ECOGRÁFICO.

Las pacientes fueron sometidas a una exploración ecográfica ginecológica realizada por expertos en la Unidad de Ecografía de HCUVA. Con un ecógrafo Voluson E8 con sonda vaginal 2D/3D (figura 6)



Figura 6: Ecógrafo Voluson E8 con sonda vaginal 2D/3D

Dentro de la afectación pelviana se distinguen tres formas: la afectación ovárica superficial y profunda y la afectación peritoneal superficial y profunda.

### a. Afectación Ovárica

Con frecuencia es bilateral. Podemos distinguir dos tipos de lesiones:

- Lesiones ováricas profundas: También llamadas endometriomas, con contenido material endometrial residual, se diagnostican fácilmente por ecografía.

- Lesiones ováricas superficiales: responsables de las adherencias con las estructuras adyacentes, más difíciles de diagnosticar por ecografía.

#### a.1 Endometrioma. Afectación ovárica profunda

Quiste endometriósico: Se define como formación quística con contenido homogéneo y presencia de ecos difusos de mediana intensidad en vidrio esmerilado (Figura 7.1)

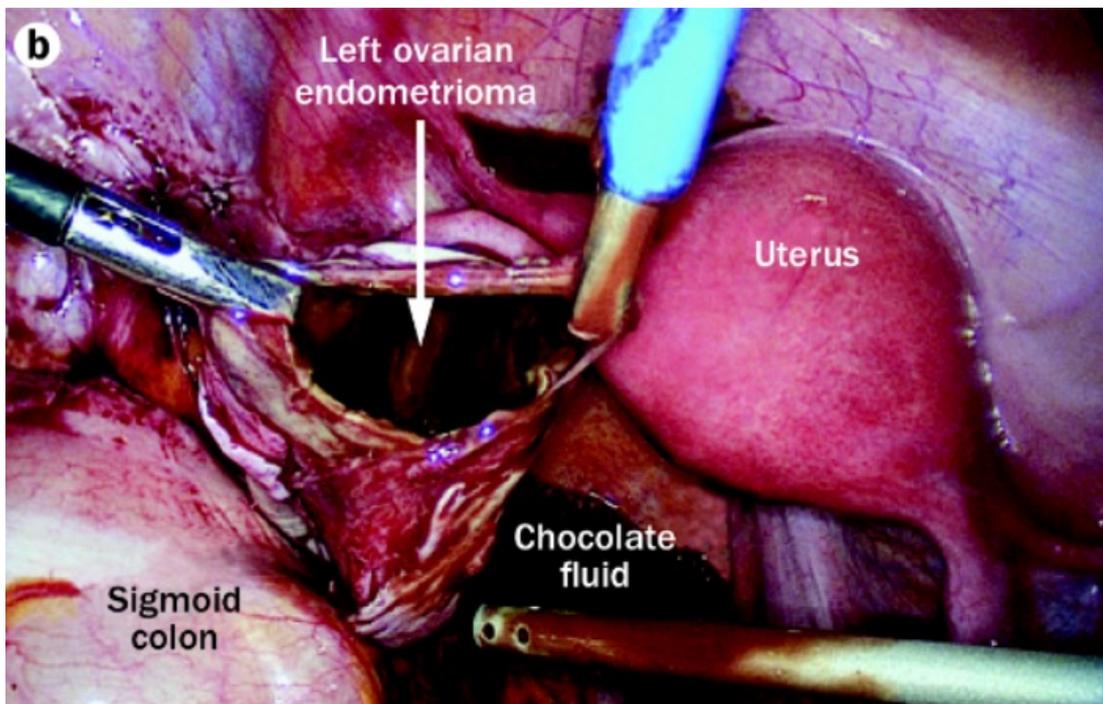


Figura 7.1 Quiste endometriósico.

Es característica la presencia de ecos difusos que se dan en el 70% de los mismos.

Generalmente no muestran vascularización y si son bilaterales, forman adherencias entre si dando imagen ecográfica “del beso”( Figura 7.2)

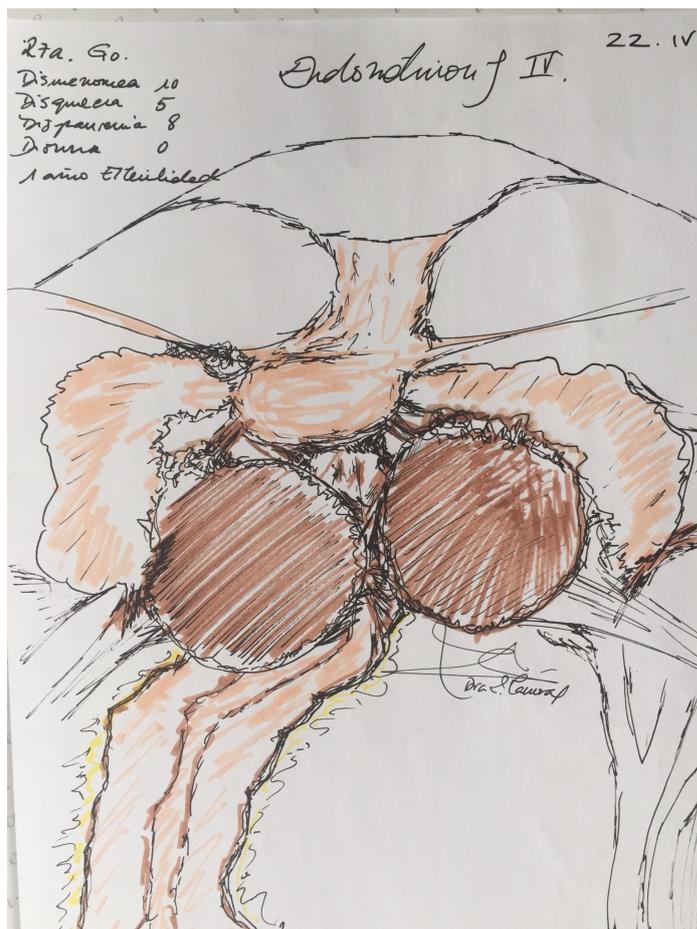


Figura 7.2. Signo del beso. Quistes endometriósicos bilaterales debido a las adherencias que se forman entre ellos que les hacen contactar entre sí.

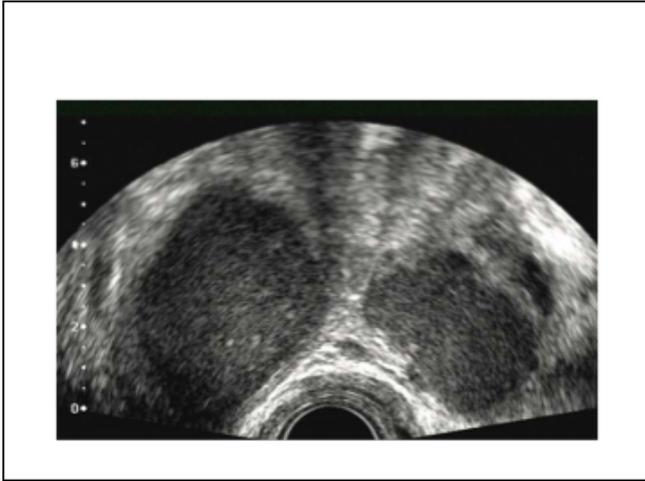


Figura 7.3. Signo del beso. Ecografía 2D vaginal

### **a.2- Endometriosis ovárica superficial**

La afectación ovárica puede ser superficial siendo responsable en muchos casos de las adherencias con las estructuras adyacentes al ovario.

El diagnóstico ecográfico es difícil observándose signos de sospecha de afectación endometriósica como moderado borramiento del contorno del ovario y disminución de los movimientos peristálticos del intestino durante la exploración.

### **b.- Endometriosis Peritoneal**

Las lesiones de la endometriosis se clasifican y dividen en:

1- Compartimiento anterior y lateral: Incluye plica vesicouterina, vejiga y uréteres.

2- Compartimiento posterior: Pared posterior uterina, ligamentos, uterosacros, rectosigma y espacio retrocervical (clásicamente denominado tabique rectovaginal).

Se consideran lesiones de endometriosis superficial peritoneal si infiltran menos de 5 mm (figura 8.1) y profunda (DIE) cuando superan los 5 mm de infiltración peritoneal. ( Figura 8).

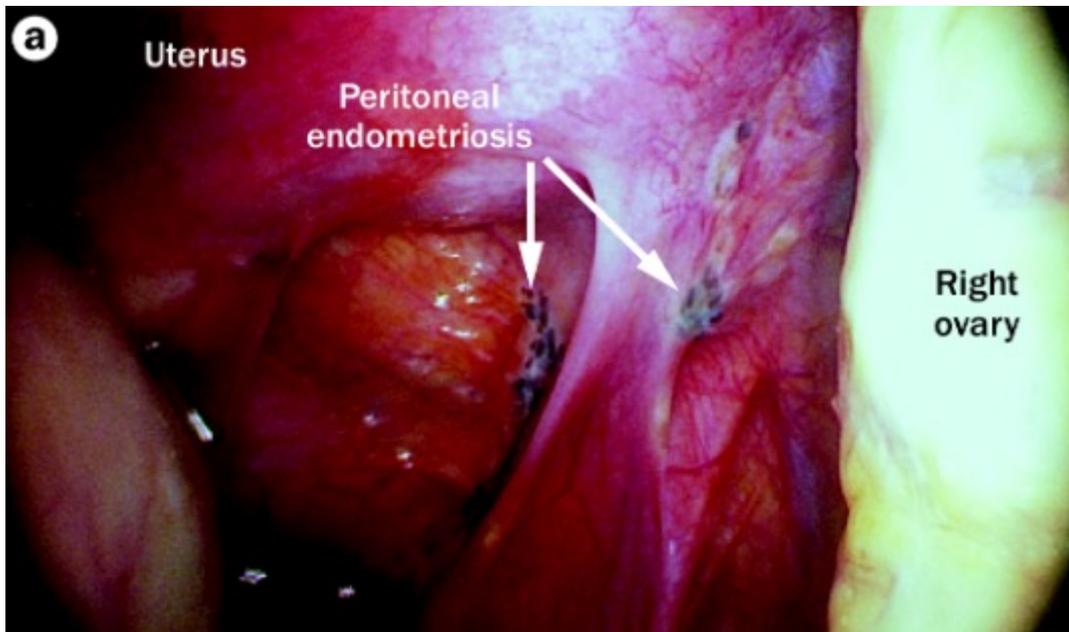


Figura 8.1 Endometriosis peritoneal superficial

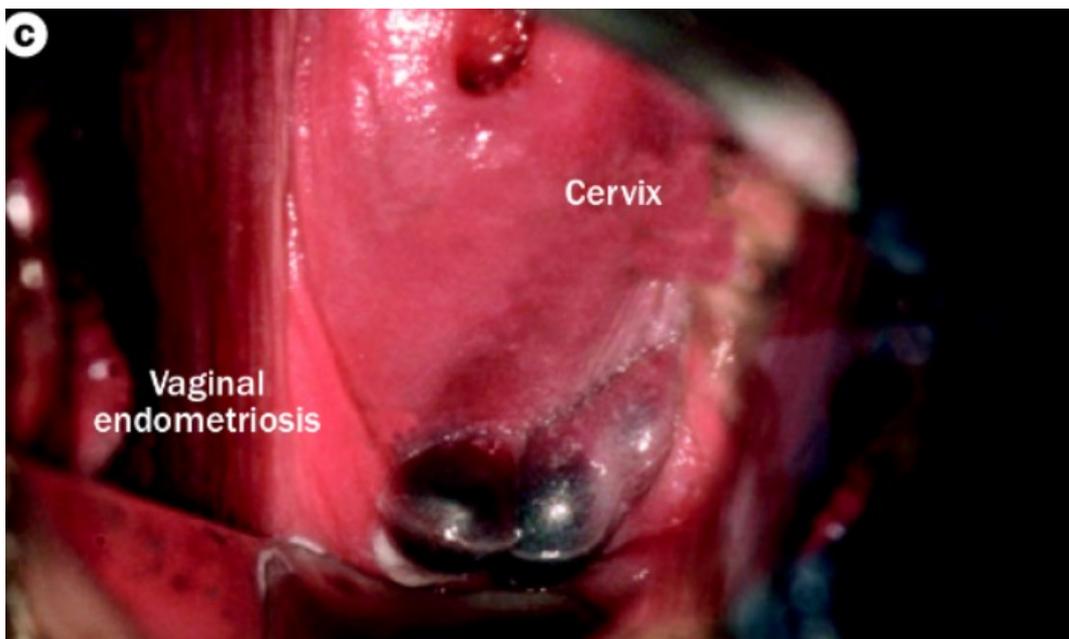


Figura 8.2. Endometriosis profunda

La endometriosis profunda es una patología infra diagnosticada debido a la complejidad del estudio de esta zona. La exploración física orienta, pero se muestra insuficiente para el estudio de la endometriosis profunda.

La ecografía transvaginal debe ser considerada como el procedimiento diagnóstico de primera línea, aunque muestra resultados controvertidos con S= 30% en el estudio de DIE y en particular del TRV.

Algunos autores han mejorado los resultados introduciendo modificaciones en la técnica, instilando líquido en vagina o rellenando la funda con más cantidad de gel creando una ventana acústica.

En los últimos años, la parte más inferior de la pelvis es estudiada por ecografía 3D.

**b.1. Compartimiento anterior-lateral:** Incluye plica vesicouterina, vejiga y uréteres ( Figura 9 y 10).

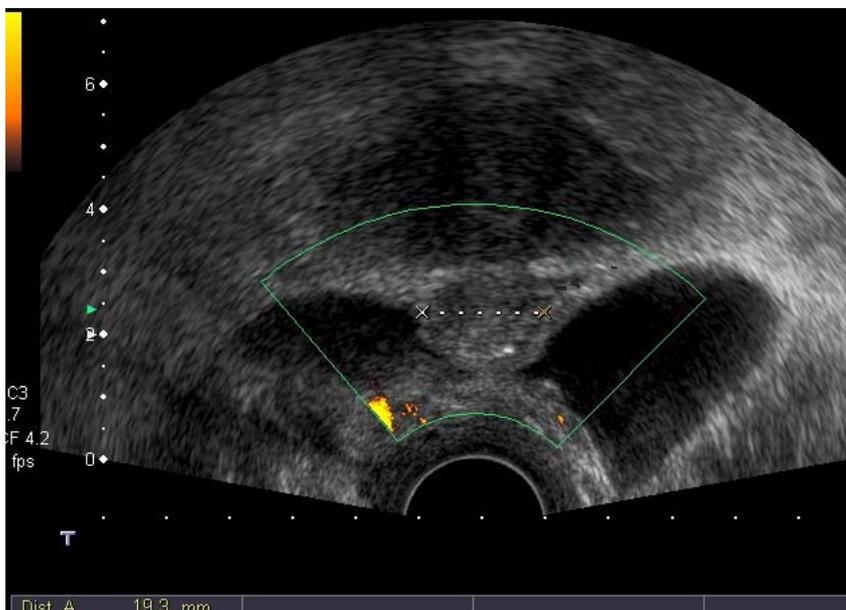


Figura 9: Plica vesicouterina, vejiga y uréteres



Figura 10: Infiltración uréter derecho.

## b.2. Compartimiento posterior.

### Pared posterior uterina:

Signo del **sliding o deslizamiento** a la presión, del intestino sobre la pared posterior muy indicativo de endometriosis profunda.

Afectación del **fondo de saco de Douglas**, imagen en “plumas de indio” (Figuras 11, 12 y 13) que es la retracción que forma la endometriosis en los tejidos circundantes.

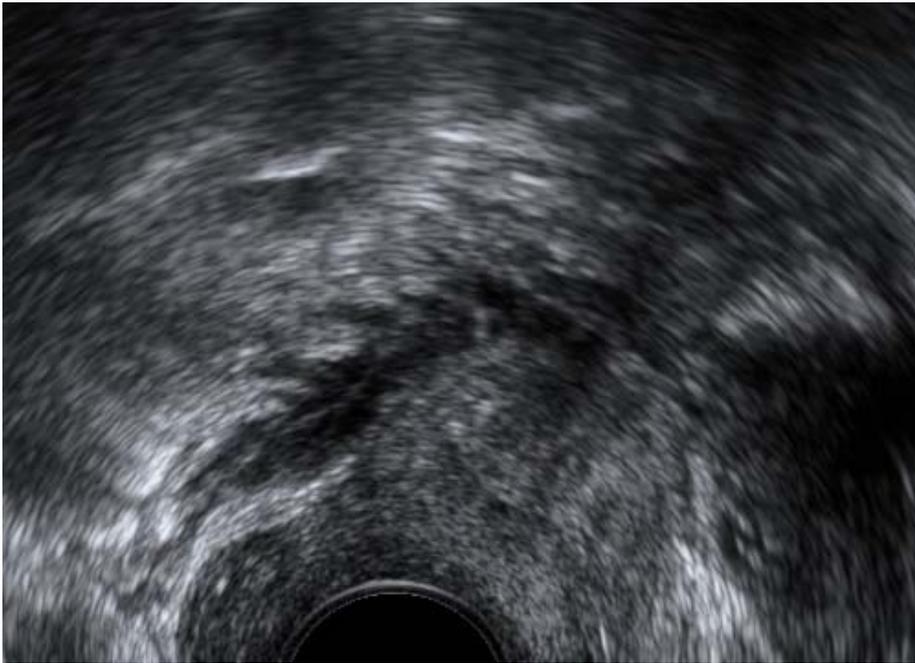


Figura 11: Imagen en “ plumas de indio”

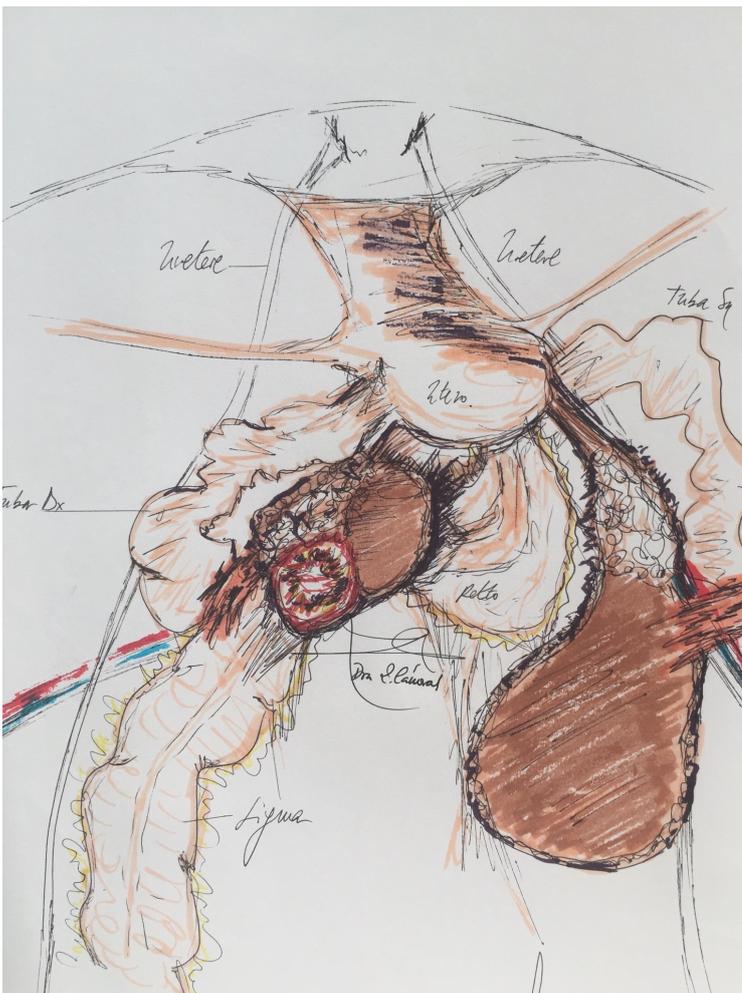


Figura 12: Endometriosis de recto-sigma.

La afectación endometriósica del fondo de saco de Douglas, es evidente mediante eco 2D, pero la aportación de la eco 3D proporciona imagen de gran resolución. En esta imagen renderizada observamos las digitaciones representativas de la retracción que produce la infiltración de la endometriosis.

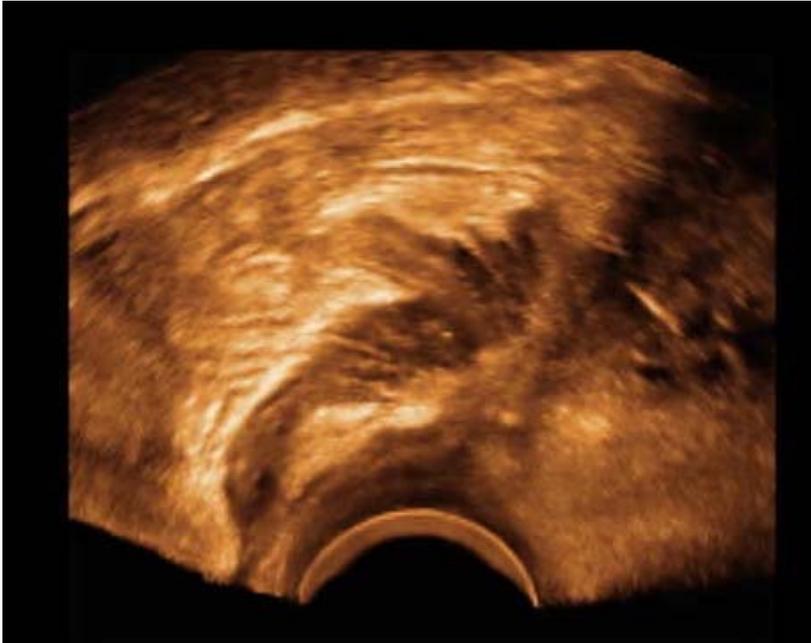


Figura 13: Imagen 3D en “plumas de indio”

**Ligamento uterosacro:**

Imagen desdibujada a nivel del istmo (Figura 14)

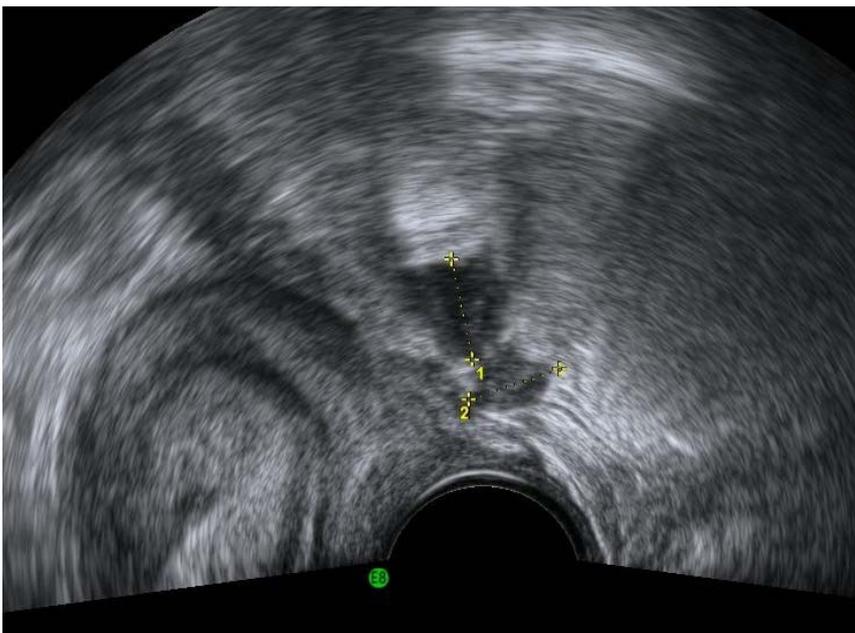


Figura 14: Imagen de nódulo profundo en ligamento uterosacro.

### **Pared rectosigma:**

Realce hipocogénico en pared de intestino (Figura15)

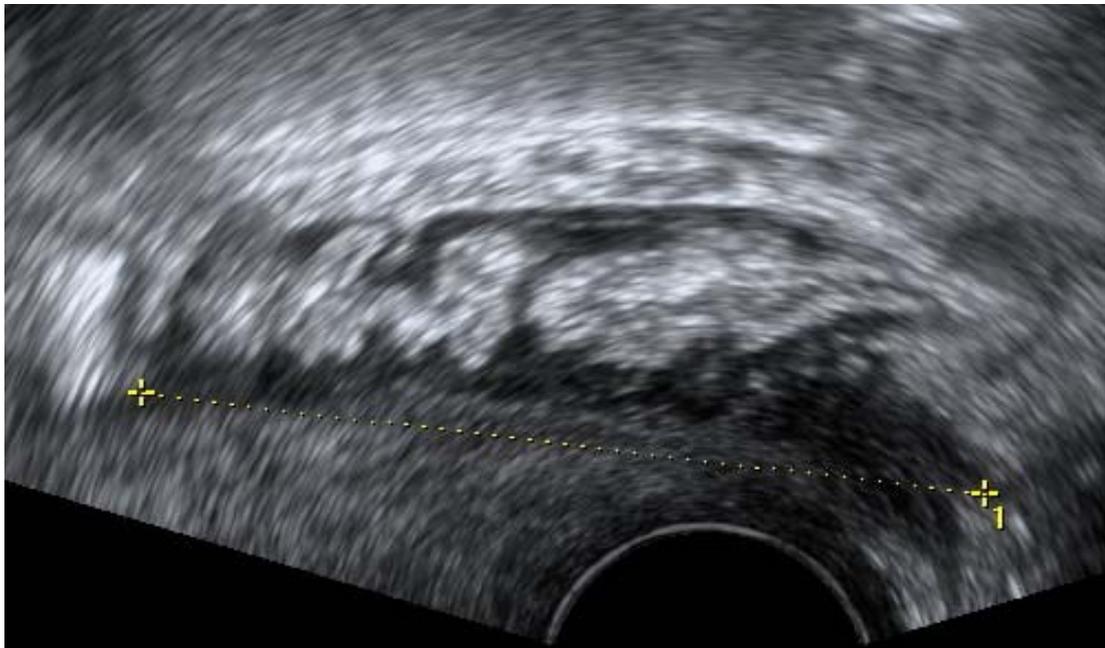


Figura 15: Infiltración de endometriosis en rectosigma

### **Espacio retrocervical / tabique rectovaginal (TRV):**

La endometriosis del TRV corresponde a la forma más severa de la Endometriosis Profunda, comprometiendo específicamente el tejido conectivo entre la vagina y pared anterior del recto y no es visible mediante eco convencional. Se puede diagnosticar con eco 3D.

Hallazgos ecográficos:

Áreas hipocogénicas, nódulos, desflecamiento pérdida de la nitidez del TRV. (Figura16).

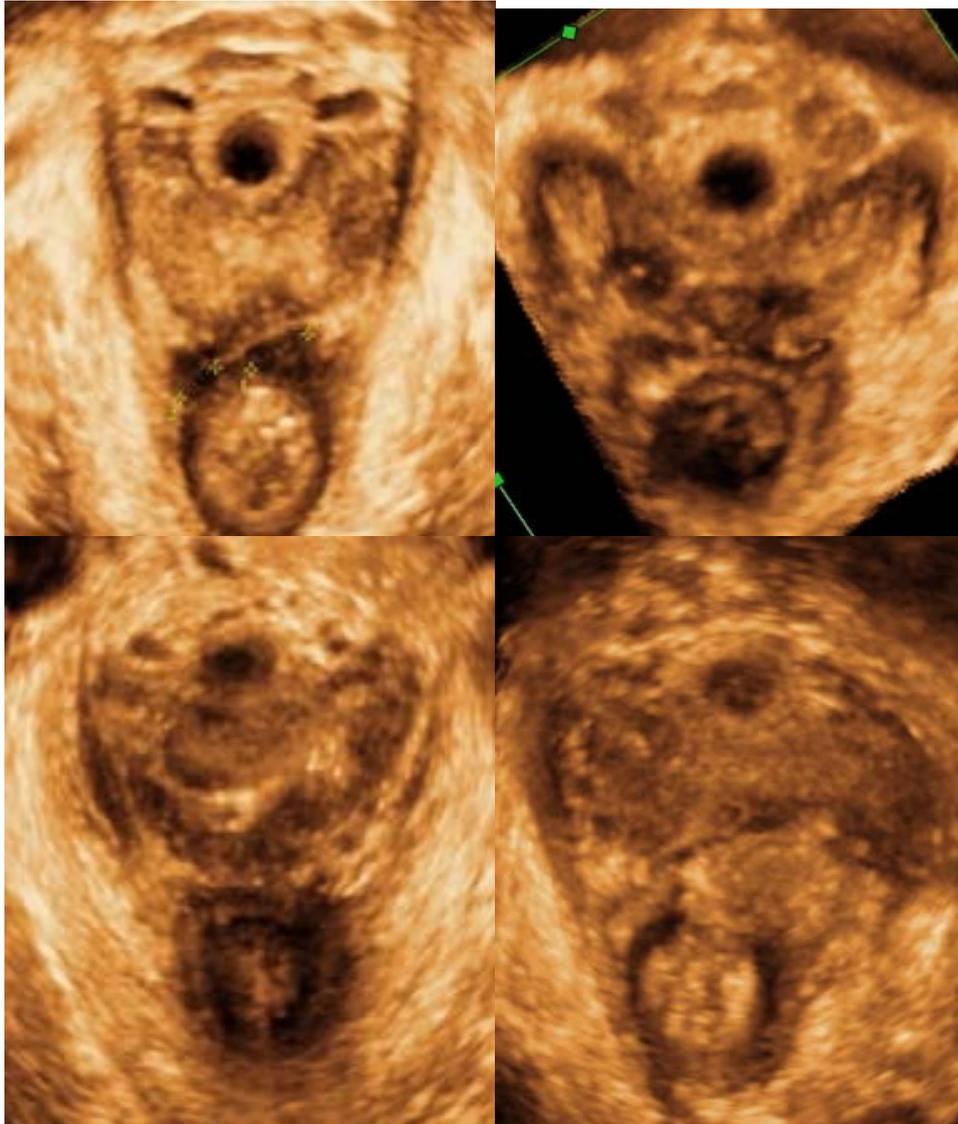


Figura 16: Infiltración del espacio retrocervical / tabique rectovaginal

#### 4.- EXAMEN ANALÍTICO

A cada una de las pacientes de ambos grupos se le realizó una analítica de sangre en ayunas en la Unidad de Extracciones del HCUVA. Se analizaron los siguientes parámetros: hemograma, bioquímica, coagulación, estudio hormonal (FSH, LH, estradiol, progesterona, TSH), marcadores tumorales (Ca125 /HE4/formula Roma, Ca 19.9, CEA y alfa-fetoproteína), estudio de trombofilias y hormona antimülleriana.

## 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un estudio descriptivo de las principales características de las pacientes incluidas en el estudio. Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para identificar aquellas variables predictoras de las dos medidas de DAG. Las variables examinadas fueron: edad, IMC, edad de la menarquía, distancia anogenital ( $DAG_{AC}$ ), distancia anogenital ( $DAG_{AH}$ ), consumo de alcohol y tabaco, cirugía ovárica previa, paridad, presencia de endometriosis no profunda y presencia de endometriosis profunda diagnosticada por clínica, ecografía o cirugía previa. Se empleó el análisis de regresión lineal múltiple para examinar la asociación entre ambas DAG y los grupos casos y controles. Además se estudió la asociación entre los valores de AMH en ambos grupos.

Cuando la inclusión de una covariable resultó en un cambio en el coeficiente beta de menos del 10%, la variable no se retuvo en los modelos finales. Además se calcularon las Odds Ratio ajustadas (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% mediante análisis de regresión logística múltiple, con el fin de explorar la asociación entre endometriosis y ambas DAG y valores de AMH, estratificadas por la mediana. Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación se fijó en 0.05. Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, E.E.U.U).

## **V. RESULTADOS**

## V.- RESULTADOS.

La Tabla 1 muestra las principales características de las participantes. Las participantes del grupo de casos eran mujeres en edad fértil de raza caucásica de 23,1 a 48 años [media: 36,3, desviación estándar (DE): 7,4], con un IMC medio de 23,6 (DE: 3,8), con una edad media de menarquia a los 12,2 años (DE: 1,4), de las cuales el 42,2% habían tenido partos vaginales previos. Las mujeres con endometriosis eran de más edad y habían parido con más frecuencia que las controles ( $p < 0.001$ ).

Tabla 1. Comparación de las características generales de las participantes casos y controles.

Características	Casos endometriosis (n=116)				Controles (n=74)				P-valor <sup>f</sup>
	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	
Edad (años)	36.3	7.4	37.0	23.1-48.0	29.5	5.9	31.0	19.8-38.2	<0.001
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	23.6	3.8	22.6	18.5-30.8	23.0	4.7	21.9	17.4-35.4	0.40
Edad de la menarquia (años)	12.2	1.4	12.0	10.0-14.0	11.9	1.3	12.0	9.2-14.0	0.15
Distancia anogenital (DAG <sub>AC</sub> ) (mm)	73.8	12.1	72.9	55.6-95.6	74.7	11.8	72.8	56.2-96.5	0.61
Distancia anogenital (DAG <sub>AH</sub> ) (mm)	23.5	5.8	22.3	15.3-33.8	27.1	5.5	26.2	18.9-37.4	<0.001
Hormona Antimülleriana (µg/L)	1.8 <sup>c</sup>	2.2	0.95	0.02-7.1	3.3 <sup>d</sup>	2.0	2.9	1.1-7.4	<0.001
	Porcentaje (%)								
Consumo de alcohol <sup>a</sup>	75.5				79.5				0.54
Fumadora de cigarrillos <sup>b</sup>	52.0				42.5				0.22
Cirugía ovárica previa	35.7				-				-
Partos vaginales	42.2				18.9				<0.01
Presencia de endometriosis no profunda	72.4				-				-
Presencia de endometriosis profunda	27.6				-				-

DE = Desviación estándar; (5-95)= 5<sup>o</sup>-95<sup>o</sup> percentil

<sup>a</sup> ¿Durante algún periodo de su vida ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

<sup>b</sup> ¿Fuma o ha fumado a lo largo de su vida?

<sup>c</sup> n=88 <sup>d</sup> n=47 <sup>e</sup> T-student o chi-cuadrado

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior al dorso del clítoris

DAG<sub>AH</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior a la horquilla vulvar

Un 35,7% habían sido sometidas a cirugía ovárica previa. Del total de casos con endometriosis, un 72,4% presentaban endometriosis no profunda, frente a un 27,6% de endometriosis profunda. El 52% eran fumadoras de cigarrillos. El porcentaje de consumo de alcohol en ambos grupos era similar.

Las participantes del grupo de controles eran mujeres de raza caucásica de entre 19,8 a 38,2 años [media: 29,5, desviación estándar (DE): 5,9], con un IMC medio de 23 (DE: 4,7), con una edad media de menarquia a los 11,9 años (DE: 1,3), de las cuales el 18,9% habían tenido partos vaginales previos. El 42,5% eran fumadoras de cigarrillos. Ningún control había sido sometido a cirugías previas en ovario.

La media de la  $DAG_{AC}$  de los casos de endometriosis fue de 73,8 mm (DE: 12,1), mientras que la media de los controles fue de 74,7mm (DE: 11,8). La media de la  $DAG_{AH}$  de los casos de endometriosis fue de 23,5mm (DE: 5,8), mientras que la media de los controles fue de 27,1mm (DE: 5,5). La  $DAG_{AH}$  en los casos con endometriosis fue significativamente más corta (P-valor < 0,001) que en los controles.

El valor medio de la Hormona Antimülleriana (AMH) fue 1,8  $\mu\text{g/L}$  (DE: 2,2) en el grupo de los casos de endometriosis, frente a un 3,3 $\mu\text{g/L}$  (DE: 2,0) en el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (P-valor < 0'001).

Tabla 2. Comparación de las características generales de las participantes en casos (endometriosis no profunda) y controles

Características	Casos Endometriosis no profunda (n=84)				Controles (n=74)				P-valor <sup>e</sup>
	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	
Edad (años)	35.9	7.7	37.0	21.9-48.2	29.5	5.9	31.0	19.8-38.2	<0.001
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	23.7	4.1	22.7	18.4-31.2	23.0	4.7	21.9	17.4-35.4	0.35
Edad de la menarquia (años)	12.2	1.3	12.0	10.6-14.0	11.9	1.3	12.0	9.2-14.0	0.14
Distancia anogenital (DAG <sub>AC</sub> ) (mm)	75.7	11.4	75.6	58.3-97.5	74.7	11.8	72.8	56.2-96.5	0.58
Distancia anogenital (DAG <sub>AH</sub> ) (mm)	25.3	5.6	24.6	18.2-35.2	27.1	5.5	26.2	18.9-37.4	0.04
Hormona Antimülleriana (µg/L)	1.9 <sup>c</sup>	2.4	0.95	0.03-7.8	3.3 <sup>d</sup>	2.0	2.9	1.1-7.4	<0.001
	Porcentaje (%)								
Consumo de alcohol <sup>a</sup>	75.6				79.5				0.57
Fumadora de cigarrillos <sup>b</sup>	50.6				42.5				0.31
Cirugía ovárica previa	33.7				-				-
Partos vaginales	47.6				18.9				<0.01

DE = Desviación estándar; (5-95)= 5°-95° percentil

<sup>a</sup> ¿Durante algún periodo de su vida ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

<sup>b</sup> ¿Fuma o ha fumado a lo largo de su vida?

<sup>c</sup> n=88

<sup>d</sup> n=47

<sup>e</sup> T-student o chi-cuadrado

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior al dorso del clítoris

DAG<sub>AH</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior a la horquilla vulvar

Los casos con endometriosis no profunda tienen una edad media de 35,9 años (DE: 7,7), un IMC medio de 23,7 kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,1), una edad media de menarquia a los 12,2 años (DE: 1,3), y el 47,6% habían tenido partos vaginales previos (ver Tabla 2). El 50,6% eran fumadoras de cigarrillos. Un 33,7% habían sido sometidas a cirugía ovárica previa.

La DAG<sub>AH</sub> de la endometriosis no profunda es más corta que la del grupo control, con diferencias que son estadísticamente significativas (P-valor 0,04).

El valor medio de la AMH fue 1,9 µg/L (DE: 2,4) en el grupo de los casos de endometriosis no profunda, siendo estadísticamente significativa la diferencia respecto al grupo control (P-valor < 0,001).

Tabla 3. Comparación de las características generales de las participantes en casos (endometriosis profunda) y controles.

Características	Casos endometriosis profunda (n=32)				Controles (n=74)				P-valor <sup>e</sup>
	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	Media	(DE)	Mediana	(5-95)	
Edad (años)	37.6	6.1	37.5	25.3-47.7	29.5	5.9	31.0	19.8-38.2	<0.001
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	23.2	3.1	22.6	18.5-29.7	23.0	4.7	21.9	17.4-35.4	0.84
Edad de la menarquia (años)	12.1	1.9	12.0	9.0-14.0	11.9	1.3	12.0	9.2-14.0	0.52
Distancia anogenital (DAG <sub>AC</sub> ) (mm)	68.9	12.8	71.3	44.1-90.8	74.7	11.8	72.8	56.2-96.5	0.02
Distancia anogenital (DAG <sub>AH</sub> ) (mm)	19.1	3.5	18.3	14.3-27.9	27.1	5.5	26.2	18.9-37.4	<0.001
Hormona Antimülleriana (µg/L)	1.3 <sup>c</sup>	1.8	0.62	0.02-6.6	3.3 <sup>d</sup>	2.0	2.9	1.1-7.4	<0.001
	Porcentaje (%)								
Consumo de alcohol <sup>a</sup>	75.0				79.5				0.67
Fumadora de cigarrillos <sup>b</sup>	57.1				42.5				0.23
Cirugía ovárica previa	40.6				-				-
Partos	28.1				18.9				0.29

DE = Desviación estándar; (5-95)= 5<sup>o</sup>-95<sup>o</sup> percentil

<sup>a</sup> ¿Durante algún periodo de su vida ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

<sup>b</sup> ¿Fuma o ha fumado a lo largo de su vida?

<sup>c</sup> n=88

<sup>d</sup> n=47

<sup>e</sup> T-student o chi-cuadrado

DAG<sub>AC</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior al dorso del clítoris

DAG<sub>AH</sub>: Distancia anogenital del margen anal superior a la horquilla vulvar

La Tabla 3 muestra la comparación entre las características de las participantes con endometriosis profunda y las controles. Las mujeres con endometriosis profunda tenían una edad media de 37,6 años (DE: 6,1), con un IMC medio de 23,2 kg/m<sup>2</sup> (DE: 3,1), una edad media a la menarquia de 12,1 años (DE: 1,9), y el 28,1% habían tenido partos vaginales previos. El 57,1% eran fumadoras de

cigarrillos. Un 40,6% habían sido sometidas a cirugía ovárica previa. Las mujeres con endometriosis profunda eran más jóvenes ( $p < 0.001$ ), tenían una DAG<sub>AC</sub> y una DAG<sub>AH</sub> más cortas ( $p < 0,04$ , y  $p < 0,001$ , respectivamente), y menores concentraciones de AMH ( $p < 0,001$ ).

La media de la DAG<sub>AC</sub> en los casos con endometriosis profunda fue de 68,9 mm (DE: 12,8), siendo la media en los controles de 74,7mm (DE: 11,8), concluyendo en una diferencia estadísticamente significativa (P-valor 0'02). Del mismo modo, la media de la DAG<sub>AH</sub> en los casos con endometriosis profunda fue de 19,1mm (DE: 3,5), frente a un valor de 27,1mm (DE: 5,5) en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa (P-valor < 0,001). Las medidas de la AMH de los casos de endometriosis profunda con una media de 1,3µg/L (DE: 1,8) también resultó significativamente diferente de los controles (P-valor < 0,001).

Tabla 4. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis (todos) y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

DAG en tertiles (mediana para cada tercil)	Caso s	Controle s	Odds (IC95%)	Ratio <sup>a</sup>	<i>p</i> <i>tendenci</i> <i>a</i>	Odds (IC95%)	Ratio <sup>b</sup>	<i>p</i> <i>tendenci</i> <i>a</i>	Odds (IC95%)	Ratio <sup>c</sup>	<i>p</i> <i>tendenci</i> <i>a</i>
<b>DAG<sub>AH</sub></b>											
3 <sup>er</sup> (30.9 mm)	27	35	1			1			1		
2 <sup>o</sup> (24.5 mm)	37	26	2.7 (1.2-5.9)			2.4 (0.99-5.9)			4.4 (1.6-12.2)		
1 <sup>er</sup> (19.3 mm)	50	13	4.9 (2.3-10.9)		<b>&lt;0.001</b>	5.0 (2.0-12.6)		<b>0.003</b>	6.3 (2.3-17.3)		<b>0.001</b>
<b>DAG<sub>AC</sub></b>											
3 <sup>er</sup> (86.1 mm)	38	24	1			1			1		
2 <sup>o</sup> (72.8 mm)	37	26	1.1 (0.42-2.7)			1.1 (0.46-2.8)			1.1 (0.56-2.3)		
1 <sup>er</sup> (62.8 mm)	39	24	1.0 (0.49-2.1)		0.93	1.2 (0.46-2.4)		0.72	1.5 (0.63-3.6)		0.63

<sup>a</sup> Odds ratio bruta

<sup>b</sup> Odds ratio ajustada por edad

<sup>c</sup> Odds ratio ajustada por edad y partos

La Tabla 4 muestra las odds ratios (OR) para casos de todos los casos de endometriosis y los controles en relación con las medidas de distancia anogenital. Se dividieron las medidas de DAG<sub>AH</sub> y la DAG<sub>AC</sub> en tertiles y se calcularon las OR en casos y controles. La OR de los casos para la DAG<sub>AH</sub> en la categoría más corta (mediana de 19,3) fue de 4,9 (IC95% 2,3-10,9) ( $p < 0,001$ ). Para los casos en la categoría intermedia (mediana 24,5) la OR fue de 2,7 (1,2-5,9). Ajustando por edad y edad y partos la asociación continuó siendo estadísticamente significativa.

Tabla 5. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis no profunda y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

DAG dividida por mediana	EMT no profunda	Controles	Odds Ratio <sup>a</sup> (IC95%)	$p$	Odds Ratio <sup>b</sup> (IC95%)	$p$	Odds Ratio <sup>c</sup> (IC95%)	$p$
<b>DAG<sub>AH</sub></b>								
2 <sup>o</sup> (28.4 mm)	42	48	1		1		1	
1 <sup>er</sup> (20.9 mm)	40	26	1.8 (0.92-3.3)	0.09	1.7 (0.83-3.6)	0.15	2.1 (0.98-4.6)	0.06
<b>DAG<sub>AC</sub></b>								
2 <sup>o</sup> (80.8 mm)	44	36	1		1		1	
1 <sup>er</sup> (66.6 mm)	38	38	0.82 (0.44-1.5)	0.53	0.87 (0.43-1.8)	0.71	1.0 (0.49-2.2)	0.90

<sup>a</sup> Odds ratio bruta

<sup>b</sup> Odds ratio ajustada por edad

<sup>c</sup> Odds ratio ajustada por edad y partos

La Tabla 5 muestra la odds ratios (OR) para casos de **endometriosis no profunda y controles** en relación con las medidas de distancia anogenital.

Se comparó la distribución de los casos de endometriosis no profunda y los controles para DAG<sub>AH</sub> y en la DAG<sub>AC</sub> en dos categorías. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque en los valores ajustados para DAG<sub>AH</sub>, en los valores de OR ajustadas el límite inferior del intervalo de confianza estaba en el borde de la significación (OR=2.1; IC95%=0.98-4.6).

Tabla 6. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis profunda y controles en relación con las medidas de distancia anogenital.

DAG dividida por mediana	EMT profunda	Controles	Odds Ratio <sup>a</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>b</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>c</sup> (IC95%)	<i>p</i>
<b>DAG<sub>AH</sub></b>								
2 <sup>o</sup> (28.4 mm)	4	48	1		1		1	
1 <sup>er</sup> (20.9 mm)	28	26	12.9 (4.1-40.9)	<0.001	23.4 (4.1-132)	<0.001	95.7 (5.5-1668)	0.002
<b>DAG<sub>AC</sub></b>								
2 <sup>o</sup> (80.8 mm)	13	36	1		1		1	
1 <sup>er</sup> (66.6 mm)	19	38	1.4 (0.59-3.2)	0.45	2.3 (0.69-7.7)	0.18	2.3 (0.65-7.9)	0.20

<sup>a</sup> Odds ratio bruta

<sup>b</sup> Odds ratio ajustada por edad

<sup>c</sup> Odds ratio ajustada por edad y partos

La Tabla 6 muestra las odds ratios (OR) para casos de endometriosis profunda y controles en relación con las medidas de distancia anogenital, divididas alrededor de la mediana. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con endometriosis profunda y controles, con una OR de 12,9 (IC 95%: 4,1-40,9) ( $p < 0.0001$ ) en la categoría de DAG<sub>AH</sub> más corta, incrementándose los valores de la OR a 95,7 (IC95%= 5.5-1,668) en los análisis ajustados por edad y partos.

Tabla 7. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis no operadas y controles en relación con los niveles séricos de AMH.

AMH dividida por mediana	Casos	Controles	Odds Ratio <sup>a</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>b</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>c</sup> (IC95%)	<i>p</i>
AMH (µg/L)								
Alta (3.5)	25	38	1		1		1	
Baja (0.62)	33	9	5.6 (2.3-13.6)	0.001	4.3 (1.7-11.3)	0.003	4.3 (1.6-11.5)	0.004

<sup>a</sup> Odds ratio bruta

<sup>b</sup> Odds ratio ajustada por edad

<sup>c</sup> Odds ratio ajustada por edad y partos

La Tabla 7 muestra las odds ratios para **casos de endometriosis no operadas** y controles en relación con los niveles séricos de AMH. Se observa un mayor riesgo de tener una AMH baja en los casos que en los controles, tanto en los análisis crudos como ajustados por edad y partos (OR= 4.3; IC95% 1.7-11.3). Los valores de AMH, tras ajustar por edad, son significativamente mucho menores en las mujeres con endometriosis no operada que en el grupo de control ( $p < 0,003$ ).

Tabla 8. Odds Ratios (OR) para casos de endometriosis profunda y controles en relación con los niveles séricos de AMH.

AMH dividida por mediana	Casos	Controles	Odds Ratio <sup>a</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>b</sup> (IC95%)	<i>p</i>	Odds Ratio <sup>c</sup> (IC95%)	<i>p</i>
AMH (µg/L)								
Alta (3.5)	5	38	1		1		1	
Baja (0.62)	16	9	16.0 (1.7-147)	0.01	9.2 (0.72-117)	0.09	7.5 (0.47-119)	0.15

<sup>a</sup> Odds ratio bruta

<sup>b</sup> Odds ratio ajustada por edad

<sup>c</sup> Odds ratio ajustada por edad y partos

La Tabla 8 muestra las odds ratios de las mujeres con **endometriosis profunda** y controles en relación con los niveles séricos de AMH categorizada en dos grupos a partir de los valores de la mediana. Únicamente se observa una asociación significativa entre los valores de AMH y ser la endometriosis profunda en los análisis crudos (OR= 16.0; IC95% =1.7-147), pero no en los análisis ajustados por edad y partos.

## **VI.- DISCUSIÓN**

## VI.- DISCUSIÓN.

Este es el primer estudio que muestra una asociación entre la DAG en mujeres de edad fértil (18-45 años) y la endometriosis. Según nuestros resultados aquellas mujeres diagnosticadas de endometriosis presentan una DAG<sub>AH</sub> menor. Esa diferencia se mantiene en el análisis de subgrupos de endometriosis profunda y no profunda. Además, las mujeres que presentaban un estadio más grave de endometriosis, endometriosis profunda, presentan una fuerte asociación con la DAG<sub>AH</sub> más corta (OR 12.9) que las pacientes sin endometriosis. Por último, según nuestros resultados, aquellas pacientes que padecen endometriosis, independientemente del estadio, edad (no sometidas a cirugías previas) presentan una AMH menor que las pacientes sin endometriosis.

La DAG se ha presentado en numerosos estudios toxicológicos como uno de los marcadores más sensibles de la exposición prenatal a alteradores endocrinos ambientales (Foster PM, 2006; Gray LE 2006).

El grupo de Torres-Cantero mostró la asociación entre la DAG en mujeres jóvenes adultas y exposiciones maternas a distintos productos de uso cotidiano durante el embarazo. Según sus resultados, las madres que habían estado expuestas a insecticidas-plaguicidas y disolventes-desengrasantes, presentaban una DAG mayor. Recientemente, Mendiola (2014) ha hallado una asociación positiva entre el ambiente hiperandrogénico fetal, con una DAG mayor en la descendencia femenina adulta. A su vez, DAG más alargadas en mujeres adultas se han asociado con mayor número de folículos ováricos (Mendiola 2012) y mayores niveles de testosterona

sérica (Mira-Escolano 2014). Estos datos apoyan el posible origen fetal durante el desarrollo intraútero de dichas características antropométricas. Por otro lado, Swan et al en 2005 mostró una asociación inversa entre la exposición prenatal a ftalatos (sustancia antiandrogénica) y la DAG, de tal manera que los recién nacidos cuyas madres habían estado expuestas a ftalatos, presentaban una DAG más corta.

La literatura más reciente, Upson (2015) muestra que los fetos nacidos dos semanas o más antes de la fecha probable de parto, presentan mayor riesgo de padecer endometriosis. Argumenta que puede ser debido a la falta del estrógeno placentario producido en las gestaciones a término, responsable de la supresión del eje hipotalamo-hipofisario ovárico. En los prematuros, la actividad prolongada del eje puede contribuir al hiperestronismo y consecuente aumento de la endometriosis. A su vez, este mismo grupo encuentra una asociación positiva entre niños alimentados con formulas artificiales que contienen isoflavonas (fitoestrógenos) y el aumento del riesgo de padecer endometriosis.

Nuestros resultados son compatibles con los hallazgos hasta ahora expuestos, al asociar determinados niveles hormonales intraútero con la variación de la DAG. Siendo la endometriosis una enfermedad estrógeno-dependiente de probable etiología intrauterina, como recientemente se ha postulado, y la DAG, un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios determinada en útero y que persiste durante toda la vida, siendo un reflejo del ambiente hormonal prenatal, se plantea un estudio que muestra una asociación entre la DAG de mujeres en edad fértil y la endometriosis.

Por otra parte, la AMH y el recuento de folículos antrales son los marcadores biológicos actualmente más aceptados como predictores de reserva ovárica (Broer 2011). Mediola en 2012, asoció DAG más alargadas en mujeres adultas con mayor número de folículos ováricos. En nuestro estudio las mujeres afectas de endometriosis que presentan un pool folicular ovárico disminuido, también presentan una DAG menor y niveles de AMH sérica menores.

Nuestra población de estudio fue relativamente pequeña y limitada en origen étnico siendo toda nuestra población de origen caucásico. Sin embargo, una muestra de pequeño tamaño sería relevante para un error de tipo II pero no en nuestro estudio ya que se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

También cabría señalar que la asociación más potente encontrada en nuestro estudio es la que asocia pacientes diagnosticadas de endometriosis profunda y DAG<sub>AH</sub> más corta. Siendo el diagnóstico de endometriosis profunda muy dificultoso, cabe la posibilidad de que algunas enfermas, sobre todo las no diagnosticadas mediante cirugía, hayan sido sobrediagnosticadas debido a la severa clínica y a la difícil manipulación en la exploración ecográfica.

En el caso de la toma de las medidas de DAG, todas fueron bien toleradas, rápidas de realizar y con una aceptable fiabilidad intra- e inter-examinador, siendo realizada por dos examinadores distintos y sin conocimiento del estadio de la enfermedad.

En la asociación entre valores de AMH sérica y pacientes afectas de endometriosis, la OR fue ajustada por edad y se eliminó a las pacientes sometidas previamente a cirugía ovárica. Ambas características hubieran aumentado la potencia estadística habiendo resultado un sesgo.

### **Implicaciones de los hallazgos en la práctica clínica:**

La DAG es un marcador clínico fácilmente reproducible y barato para predecir casos de endometriosis, especialmente endometriosis profunda incluso antes de que dé manifestaciones clínicas. Lo cual puede ser útil para intensificar los controles e intentar tratarlas para evitar la progresión de la enfermedad.

La DAG también supone un marcador de la reserva ovárica disminuida, lo que serviría para orientar a las pacientes sobre las posibles dificultades en su fertilidad posterior incluso antes de que se manifieste el problema, ya que la edad avanzada sabemos que empeora las tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida.

Este trabajo abre muchos interrogantes que tendrán que ser abordados en trabajos futuros, abriendo así la puerta a nuevas líneas de investigación.

¿Cómo se determina embriológicamente la DAG? ¿Tiene algo que ver en su determinación la AHM segregada en el embrión? Aunque la AMH sólo es detectada prenatalmente por las células de Sertoly en embriones XY y por las células de la granulosa en las mujeres en edad fértil, es curioso que en algunos casos como el

Síndrome de Rokitansky donde claramente hay una falta de desarrollo de los conductos de Müller, al carecer de vagina, ¿tienen sistemáticamente alargada la DAGah.?

¿Podría ser la DAG marcador para otras patologías hormono-dependientes como miomas, adenomiosis, pero incluso para el cáncer de mama o endometrio o sólo aquellas patologías que además tengan localización pélvica?

¿Esta distancia es modificable tras el nacimiento? Es decir, la influencia hormonal posterior (ejemplo: tratamientos hormonales) ¿podrían modificar esta distancia? Incluso sería interesante investigar en un modelo animal, si al provocarles endometriosis se modifica esa distancia, lo cual podría apoyar que se produjera un acortamiento secundario como consecuencia de la retracción que provocan en los tejidos esos nódulos con el consiguiente acortamiento de la DAG.

¿Podría servir para realizar una subclasificación del gran Síndrome de la endometriosis en distintas patologías entendiendo como entidades diferentes la endometriosis profunda de la ovárica, determinada la profunda por una DAG especialmente corta?

¿Sería la DAG un buen marcador de fertilidad en la población general, o sólo en aquellas con algias pélvicas o en el contexto de problemas de esterilidad?

## **Limitaciones del estudio.**

Se trata de un estudio transversal en que las mediciones fueron realizadas de forma concurrente al diagnóstico y resto de exploraciones clínicas. La causalidad por tanto únicamente puede ser hipotetizada bajo a la asunción de que la distancia anogenital no cambia a lo largo de la vida y que no cambia por la enfermedad ni por la cirugía frecuente a que estas mujeres son sometidas. Por otra parte, pese a que las medidas fueron realizadas por personal entrenado y se realizaron estudios de validación, los médicos que las realizaron no eran ciegos a la condición de caso o control de la mujer, por lo que el sesgo medida podría siempre estar presente.

Creemos que esta limitación debe tenerse en cuenta, pero no limita en ningún caso la validez del estudio. Se trató de minimizar ese posible sesgo de medición haciendo que las pacientes no fueran medidas por la misma ginecóloga que les diagnosticó la endometriosis en consulta y que las exploraba mediante el tacto bimanual para diagnosticar la endometriosis profunda con afectación del tabique rectovaginal. De tal forma que la medidas de la DAG fueron realizadas por otro equipo de ginecólogas que únicamente realizaron las medidas con el pie de rey.

Este equipo fue el que realizó las medidas de todas las pacientes, tanto de los casos como de los controles.

## **VII. CONCLUSIONES**

## **VII.- CONCLUSIONES.**

1. Nuestro trabajo es el primer estudio en mostrar una asociación entre la DAG acortada y las mujeres afectas de endometriosis.

2. Nuestros resultados respaldan una fuerte asociación estadística entre la severidad de la endometriosis y la disminución de la DAG. Suponiendo que la DAG al nacer predice la DAG en la vida adulta, sugerimos la DAG como un nuevo biomarcador de endometriosis y su pronóstico.

3. Así mismo, el valor sérico disminuido de AMH en pacientes con endometriosis se comportaría como un biomarcador de la reserva ovárica con el que poder realizar un adecuado consejo reproductivo presente o futuro.

4. La DAG podría ser un biomarcador más fidedigno del resultado reproductivo que la propia hormona antimülleriana y además más barato y con accesibilidad directa al clínico al ser determinable únicamente con la exploración física.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## VIII.BIBLIOGRAFÍA.

- . Al Kadri, H., S. Hassan, H.M. Al-Fozan, and A. Hajeer. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2009; (1):CD005997.
- . Allen, C., S. Hopewell, and A. Prentice. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2005; (4):CD004753.
- . American Fertility Society Classification of Endometriosis (Revised). *Fertility and Sterility*. 1985; 43:351-352.
- . Ametzazurra, A., R. Matorras, J.A. Garcia-Velasco, B. Prieto, L. Simon, A. Martinez, and D. Nagore. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2009; 24:954-65.
- . Amsterdam, L.L., W. Gentry, S. Jobanputra, M. Wolf, S.D. Rubin, and S.E. Bulun. Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2005; 84:300-4.
- . Ascher, S.M. MR imaging of the female pelvis: The time has come. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1998; 18:931-45.
- . Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002; 77:1148-55.

- . Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1993;7:775–89.
- . Batson, O.V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Annals of Surgery*. 1940; 112:138-49.
- . Bergqvist, A., O. Ljungberg, and E. Myhre. Human endometrium and endometriotic tissue obtained simultaneously: A comparative histological study. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1984; 3:135-45.
- . Bergqvist, I.A. Hormonal regulation of endometriosis and the rationales and effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment: A review. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1995; 10:446-52.
- . Berkkanoglu, M., and A. Arici. Immunology and endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 2003; 50:48- 59.
- . Berkley, K.J., N. Dmitrieva, K.S. Curtis, and R.E. Papka. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101:11094-8.
- . Beyth, Y., H. Yaffe, S. Levij, and E. Sadovsky. Retrograde seeding of endometrium: A sequela of tubal flushing. *Fertility and Sterility*. 1975; 26:1094-7.
- . Blumenthal, N.J. Umbilical endometriosis. A case report. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*. 1981; 59:198- 9.

- . Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:46–54.
- . Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:420 – 429.e7.
- . Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJC, Mol BWJ, Broekmans FJM, Anderson RA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26–36.
- Brosens, I., P. Puttemans, R. Campo, S. Gordts, and J. Brosens. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2003; 15:519-22.
- Brosens, I., P. Puttemans, R. Campo, S. Gordts, and K. Kinkel. Diagnosis of endometriosis: Pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Practice & Research.Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 18:285-303.
- Bulun, S.E. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360:268-79.
- Bulun, S.E., Y.H. Cheng, M.E. Pavone, P. Yin, G. Imir, H.

- Utsunomiya, S. Thung, y cols. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2010; 28:44-50.
- Cassina, P.C., M. Hauser, G. KacI, B. Imthurn, S. Schroder, and W. Weder. Catamenial hemoptysis. diagnosis with MRI. *Chest*. 1997; 111:1447-50.
  - Chapron, C., A. Fauconnier, J.B. Dubuisson, H. Barakat, M. Vieira, and G. Breart. Deep infiltrating endometriosis: Relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2003; 18:760-6.
  - Cirkel, U. Medical treatment of symptomatic endometriosis. *Human Reproduction*. 1996; 11 Suppl 3:89-101.
  - Clark, A.H. Endometriosis in a young girl. *JAMA*. 1948; 6;136(10):690.
  - Colette, S., J.C. Lousse, S. Defrere, M. Curaba, J.F. Heillier, A. Van Langendonckt, M. Mestdagt, J.M. Foidart, E. Loumaye, and J. Donnez. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Human Reproduction*. 2009; 24:2133-41.
  - Dheenadayalu, K., I. Mak, S. Gordts, R. Campo, J. Higham, P. Puttemans, J. White, M. Christian, L. Fusi, and J. Brosens. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002; 78:825-9.
  - Diamanti-Kandarakis, E., J.P. Bourguignon, L.C. Giudice, R. Hauser, G.S. Prins, A.M. Soto, R.T. Zoeller, and A.C. Gore.

Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2009; 30:293-342.

- Diaz, I., J. Navarro, L. Blasco, C. Simon, A. Pellicer, and J. Remohi. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: Matched case- control study. *Fertility and Sterility*. 2000; 74:31-4.
- Dmowski, W.P., H.M. Gebel, and D.P. Braun. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica.Supplement*. 1994; 159:7-14.
- Dmowski, W.P., and E. Radwanska. Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica.Supplement*. 1984; 123:29-33.
- Donnez, J., F. Spada, J. Squifflet, and M. Nisolle. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2000; 74:1175-81.
- Doody, M.C., W.E. Gibbons, and V.C. Buttram Jr. Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: Evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients. *Fertility and Sterility*. 1988; 49:47-51.
- Dreifus, M.L. Internal endometriosis of the urinary bladder. *Am J Obstet Gynecol*. 1940; 39:336.
- Fauconnier, A., C. Chapron, J.B. Dubuisson, M. Vieira, B. Dousset, and G. Breart. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility*

*and Sterility*. 2002; 78:719-26.

- Fedele, L., and N. Berlanda. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2004; 9:167-77.
- Ferrero, S., U. Leone Roberti Maggiore, C. Scala, *et al.* 2013. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 287: 447–453.
- Foster, P.M., 2006. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int.J. Androl.* 29, 140–147.
- Garcia-Velasco, J.A., and A. Arici. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertility and Sterility*. 1999a; 72:336- 40.
- Garcia-Velasco, J.A., N. Mulayim, U.A. Kayisli, and A. Arici. Elevated soluble fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002; 78:855-9.
- Garrido, N., J. Navarro, J. Garcia-Velasco, J. Remoh, A. Pellice, and C. Simon. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Human Reproduction Update*. 2002; 8:95-103.
- Garrido, N., A. Pellicer, J. Remohi, and C. Simon. Uterine and ovarian function in endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2003; 21:183- 92.
- Garry, R. Is insulin resistance an essential component of PCOS?:

The endometriosis syndromes: A clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2004; 19:760-8.

- Gilabert-Estelles, J., L.A. Ramon, F. Espana, J. Gilabert, V. Vila, E. Reganon, R. Castello, M. Chirivella, and A. Estelles. Expression of angiogenic factors in endometriosis: Relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2007; 22:2120-7.
- Giudice, L.C. Clinical practice. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362:2389-98.
- Gottschalk, C., K. Malberg, M. Arndt, J. Schmitt, A. Roessner, D. Schultze, J. Kleinstein, and S. Ansorge. Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2000; 477:483-6.
- Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, Howdeshell K, Ankley GT, Guillette L: Adverse effects of environmental anti-androgens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006, 29:96–104.
- Groothuis, P.G., C.A. Koks, A.F. de Goeij, G.A. Dunselman, J.W. Arends, and J.L. Evers. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertility and Sterility*. 1999; 71:1119-24.
- Gruenwald, P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol*. 1942; 44:470.
- Guo 2009 Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control.

*Human Reproduction* 2009;15(4):441–61.

- Guo, S.W. Epigenetics of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*. 2009; 15:587-607.
- Guzick, D.S., N.P. Silliman, G.D. Adamson, V.C. Buttram Jr, M. Canis, L.R. Malinak, and R.S. Schenken. Prediction of pregnancy in infertile women based on the american society for reproductive medicine's revised classification of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1997; 67:822-9.
- Halme, J., M.G. Hammond, J.F. Hulka, S.G. Raj, and L.M. Talbert. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 1984; 64:151-4.
- Haney, A.F., and E. Doty. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertility and Sterility*. 1994; 61:767-75.
- Haney 1991 Thomas EJ. *Endometriosis and Infertility*. In: Thomas EJ, Rock JA, editors(s). *Modern Approaches to Endometriosis*. London: Kluwer Academic Publishers, 1991.
- Hansen, K.A., and K.M. Eyster. Genetics and genomics of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010; 53:403-12.
- Harada, T., and F. Taniguchi. Dienogest: A new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Women's Health*. 2010; 6:27- 35.
- Hart, R.J., M. Hickey, P. Maouris, W. Buckett, and R. Garry.

Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2005; (3):CD004992.

- Hobbs, J.E., and A.R. Bortnick. Endometriosis of the lungs: Experimental and clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 1940; 40:832-3.
- Hull, M.L., D.S. Charnock-Jones, C.L. Chan, K.L. Bruner-Tran, K.G. Osteen, B.D. Tom, T.P. Fan, and S.K. Smith. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88:2889-99.
- Hurtig AL, Rosenthal IM. Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 1987 ;16(3):209-23.
- Iwanoff, N. Drusiges cystenhaltiges uterus fibroyom kompliziert durch sarkom und karzinom. *Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynak*. 1898; 7.
- Jansen, R.P., and P. Russell. Nonpigmented endometriosis: Clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986; 155:1154-9.
- Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney. Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstetrics and Gynecology*. 1986; 67:335-8.
- Jubanyik, K.J., and F. Comite. Extrapelvic endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1997;

24:411-40.

- Katayama, H., T. Katayama, K. Uematsu, M. Hiratsuka, M. Kiyomura, Y. Shimizu, A. Sugita, and M. Ito. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2010. 25(11): 2851-8
- Keettel, W.C., and R.J. Stein. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1951; 61:440-2.
- Kitawaki, J., I. Kusuki, H. Koshihara, K. Tsukamoto, S. Fushiki, and H. Honjo. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1999; 72:1100-6.
- Koninckx, P.R., S.H. Kennedy, and D.H. Barlow. Endometriotic disease: The role of peritoneal fluid. *Human Reproduction Update*. 1998;4:741-51.
- Krestchmer, H.I. Endometriosis of the bladder. *J. Urol*. 1945; 53:459.
- Kruitwagen, R.F., L.G. Poels, W.N. Willemsen, I.J. de Ronde, P.H. Jap, and R. Rolland. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertility and Sterility*. 1991; 55:297-303
- La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20:124 -140.

- Luciano, A.A. Danazol treatment of endometriosis-associated pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2006; 13:523-4.
- Mahutte, N.G. and A. Arici. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2003; 30:133-50.
- Marshall, V.F. Endometrial tissue in the kidney. *J Urol*. 1943; 50:652.
- Martinez, S., N. Garrido, J.L. Coperias, F. Pardo, J. Desco, J.A. Garcia-Velasco, C. Simon, and A. Pellicer. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2007; 22:836-42.
- Matorras, R., M.A. Elorriaga, J.I. Pijoan, O. Ramon, and F.J. Rodriguez- Escudero. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 2002; 77:303-8.
- Matorras, R., F. Rodriguez, J.I. Pijoan, O. Ramon, G. Gutierrez de Teran, and F. Rodriguez-Escudero. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertility and Sterility*. 1995; 63:34-8.
- May, K.E., S.A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S.H. Kennedy, and C.M. Becker. Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2010.16(6):651-74
- McLaren J, Prentice A. New aspects of pathogenesis of endometriosis. *Current Obstetrics and Gynaecology* 1996;6:

85–91.

- McLaren, J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Human Reproduction Update*. 2000; 6:45-55.
- McLaren, J., A. Prentice, D.S. Charnock-Jones, S.A. Millican, K.H. Muller, A.M. Sharkey, and S.K. Smith. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996; 98:482-9.
- Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, et ál. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect*. 2011;119:958-63.
- Mendiola, J., Roca, M., Mínguez-Alarcón, L., Mira-Escolano, M.P., López Espín J.J., Barrett, E.S., Swan, S.H., Torres-Cantero, A.M.,. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional. *Environ.Health* 2012; 8;11: 90.
- Mendiola J, Jørgensen N, M\_ínguez-Alarco\_n L, Sarabia-Cos L, Lo\_pez-Esp\_in JJ, Vivero-Salmero\_n G, Ruiz-Ruiz KJ, Fern\_andez MF, Olea N, Swan SH, Torres-Cantero AM Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology*. 2013; 1:408–413.
- Meola, J., J.C. Rosa e Silva, D.B. Dentillo, W.A. da Silva Jr, L.C. Veiga- Castelli, L.A. Bernardes, R.A. Ferriani, C.C. de Paz, S. Giuliatti, and L. Martelli. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with

endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2010; 93:1750-73.

- Metzger, D.A., and A.A. Luciano. Hormonal therapy of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1989; 16:105-22.
- Meyer, R. Die bedeutung der heterotopen epithelwuchnerung im ovarium und am peritoneum. *Zentralb. f. Gynak*. 1924; 14:722.
- Minguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Esp\_in JJ, Sarabia-Cos L, Vivero-Salmero\_n G, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Torres-Cantero AM. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. *Hum Reprod* 2012; 27:2807–2814.
- Minguez-Alarcon L, Chavarro JE, Mendiola J, Gaskins AJ, Torres-Cantero AM. Physical activity is not related to semen quality in young healthy men. *Fertil Steril* 2014;102:1103–1109.
- Mira-Escolano M, Mendiola J, Minguez-Alarco\_n L, Melgarejo M, Cutillas-Tolin A, Roca M, Lòpez-Esp\_in J, Noguera-Velasco J, Torres-Cantero A. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG*. 2014; 121:1359–1364.
- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, et ál. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28:209-15.
- Missmer, S.A., S.E. Hankinson, D. Spiegelman, R.L. Barbieri, L.M. Marshall, and D.J. Hunter. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and

lifestyle factors. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 160:784-96.

- Missmer, S.A., S.E. Hankinson, D. Spiegelman, R.L. Barbieri, K.B. Michels, and D.J. Hunter. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004; 82:1501-8.
- Moore, J., S. Copley, J. Morris, D. Lindsell, S. Golding, and S. Kennedy. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002; 20:630-4.
- Nagel, T.C., R.A. Kopher, and Tagatz, G.E., et al. Tubal reflux of endometrial tissue during hysteroscopy. *In: Siegler AM, Lindenmann HJ, Editors. Hysteroscopy: Principles and Practice. Philadelphia: JB Lippincott*. 1984;145.
- Nagel, S.C., F.S. vom Saal, and W.V. Welshons. Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999; 69:343-57.
- Nap, A.W., A.W. Griffioen, G.A. Dunselman, J.C. Bouma-Ter Steege, V.L. Thijssen, J.L. Evers, and P.G. Groothuis. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:1089-95.
- Navarro, J., N. Garrido, J. Remohi, and A. Pellicer. How does endometriosis affect infertility? *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2003; 30:181-92.

- Nawathe, A., S. Patwardhan, D. Yates, G.R. Harrison, and K.S. Khan. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 115:818-22.
- Nisolle, M., F. Casanas-Roux, V. Anaf, J.M. Mine, and J. Donnez. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1993; 59:681-4.
- Nisolle, M., and J. Donnez. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*. 1997; 68:585-96.
- Nisolle, M., B. Paindaveine, A. Bourdon, M. Berliere, F. Casanas-Roux, and J. Donnez. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertility and Sterility*. 1990; 53:984-8.
- Noble, L.S., E.R. Simpson, A. Johns, and S.E. Bulun. Aromatase expression in endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81:174-9.
- Olikier, A.J., and A.E. Harris. Endometriosis of the bladder in a male patient. *The Journal of Urology*. 1971; 106:858-9.
- Olive, D.L., and D.Y. Henderson. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstetrics and Gynecology*. 1987; 69:412-5.
- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility. Epidemiology and evidence based treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1127:92–100.

- Patel, M.D., V.A. Feldstein, D.C. Chen, S.D. Lipson, and R.A. Filly. Endometriomas: Diagnostic performance of US. *Radiology*. 1999; 210:739- 45.
- Pellicer, A., C. Albert, N. Garrido, J. Navarro, J. Remohi, and C. Simon. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: Follicular environment and embryo quality. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. 2000; 55:109-19.
- Prentice A, Ingamells S. Endometriosis and Infertility. *Journal of the British Fertility Society* 1996;1: 51–5.
- Revilla, R., M. Revilla, E.R. Hernandez, L.F. Villa, L. Varela, and H. Rico. Evidence that the loss of bone mass induced by GnRH agonists is not totally recovered. *Maturitas*. 1995; 22:145-50.
- Ridley, J.H. The histogenesis of endometriosis: A review of facts and fancies. *Obstet Gynecol Surv*. 1938; 23:1.
- Ridley, J.H., and I.K. Edwards. Experimental endometriosis in the human. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1958; 76:783,9; discussion 789-90.
- Rier, S.E., W.E. Turner, D.C. Martin, R. Morris, G.W. Lucier, and G.C. Clark. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: Correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. 2001; 59:147-59.
- Russel, W.W. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: Ovarian cysts of müllerian origin. *Bull John Hopkins Hospital*. 1899; 10:8-10.

- Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health* 2004; 3 (1):8
- Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14:422-469.
- Sanfilippo, J.S., N.G. Wakim, K.N. Schikler, and M.A. Yussman. Endometriosis in association with uterine anomaly. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1986; 154:39-43.
- Sasano, H., M. Okamoto, J.I. Mason, E.R. Simpson, C.R. Mendelson, N. Sasano, and S.G. Silverberg. Immunolocalization of aromatase, 17 alpha- hydroxylase and side-chain-cleavage cytochromes P-450 in the human ovary. *Journal of Reproduction and Fertility.* 1989; 85:163-9.
- Schiffrin, B.S., S. Erez, and J.G. Moore. Teen-age endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1973; 116:973-80.
- Schweppe, K.W., and R.M. Wynn. Ultrastructural changes in endometriotic implants during the menstrual cycle. *Obstetrics and Gynecology.* 1981; 58:465-73.
- Scott, R.B., R.J. Nowak, and R.M. Tindale. Umbilical endometriosis and the cullen sign; a study of lymphatic transport from the pelvis to the umbilicus in monkeys. *Obstetrics and Gynecology.* 1958; 11:556-63.
- Scott, R.B., and R.W. TeLinde. External endometriosis--the

scourge of the private patient. *Annals of Surgery*. 1950; 131:697-720.

- Seli, E., M. Berkkanoglu, and A. Arici. Pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2003; 30:41-61.
- Simon, C., E. Gomez, A. Mir, M.J. De los Santos, and A. Pellicer. Glucocorticoid treatment decreases sera embryotoxicity in endometriosis patients. *Fertility and Sterility*. 1992; 58:284-9.
- Simon, C., A. Gutierrez, A. Vidal, M.J. de los Santos, J.J. Tarin, J. Remohi, and A. Pellicer. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: Results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Human Reproduction*. 1994; 9:725-9.
- Simpson, J.L., S. Elias, L.R. Malinak, and V.C. Buttram Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980; 137:327-31.
- Stovall, D.W., S.B. Parrish, B.J. Van Voorhis, S.J. Hahn, A.E. Sparks, and C.H. Syrop. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow-up study. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1998; 13:192-7.
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056–

1061.

- Surrey, E.S. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2006; 13:528-34.
- TeLinde, R.W., and R.B. Scott. Experimental endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1950; 60:1147-73.
- Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*. 2015 ;104(4):964-971.
- Van der Linden, P.J., A.F. de Goeij, G.A. Dunselman, H.W. Erkens, and J.L. Evers. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertility and Sterility*. 1996; 65:76-80.
- Van der Linden, P.J., A.F. de Goeij, G.A. Dunselman, E.P. Van der Linden, F.C. Ramaekers, and J.L. Evers. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1994; 61:85-90.
- Van der Linden, P.J., G.A. Dunselman, A.F. de Goeij, E.P. van der Linden, J.L. Evers, and F.C. Ramaekers. Epithelial cells in peritoneal fluid--of endometrial origin? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995; 173:566-70.
- Vercellini, P., L. Trespidi, O. De Giorgi, I. Cortesi, F. Parazzini, and P.G. Crosignani. Endometriosis and pelvic pain: Relation to disease stage and localization. *Fertility and Sterility*. 1996; 65:299-304.

- Viganò, P., F. Parazzini, E. Somigliana, and P. Vercellini. Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 18:177-200.
- Von Recklinghausen, F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: Their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr*. 1896; 8:530.
- Weed, J.C., and J.E. Ray. Endometriosis of the bowel. *Obstetrics and Gynecology*. 1987; 69:727-30.
- Witz, C.A., S. Cho, I.A. Montoya-Rodriguez, and R.S. Schenken. The alpha(2)beta(1) and alpha(3)beta(1) integrins do not mediate attachment of endometrial cells to peritoneal mesothelium. *Fertility and Sterility*. 2002;78:796-803.
- Witz, C.A., H. Dechaud, I.A. Montoya-Rodriguez, M.R. Thomas, A.S. Nair, V.E. Centonze, and R.S. Schenken. An in vitro model to study the pathogenesis of the early endometriosis lesion. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 955:296,307; discussion 340-2, 396-406.
- Witz, C.A., and R.S. Schenken. Pathogenesis. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1997; 15:199-208.
- Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, LeBlanc GA, Gray LE Jr: Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose–response study. *Toxicol Sci* 2002, 65:71–86.

