

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ENDOMETRIOSIS: ETIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Gamboa Gauna Rebeca Soledad¹

Muleiro Estévez Paulina¹

Valero Rodríguez América Daniela¹

Vega Bravo Amairany¹

Domínguez González Cillia Araceli²

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad crónica inflamatoria estrógeno-dependiente que se caracteriza por el crecimiento de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina que afecta al 10% de las mujeres. Se han propuesto diversas teorías sobre su etiología, entre las cuales se encuentran: la menstruación retrógrada de Sampson, la metaplasia celómica, las metástasis linfáticas y vasculares, la inflamatoria, la evasión de apoptosis, la Mülleriana y el reclutamiento de células multipotentes. **Objetivo:** El objetivo del presente artículo es presentar la epidemiología, posibles etiologías, factores de riesgo y manifestaciones clínicas de la endometriosis.

PALABRAS CLAVE: Endometriosis, etiología, dismenorrea, dispareunia, menstruación.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic estrogen-dependent inflammatory disease characterized by the growth of endometrial tissue outside the uterine cavity, and it affects 10% of all women in reproductive ages. Various theories have been proposed about the etiology of this pathology, among which are: Sampson's retrograde menstruation, coelomic metaplasia, lymphatic and vascular metastases, inflammatory, apoptotic evasion, Mullerian and recruitment of multipotent cells.

Objective: This article's objective is to present each of these theories in depth, as well as to expose the epidemiology, the risk factors and the clinical manifestations of endometriosis.

KEYWORDS: Endometriosis, etiology, dysmenorrhea, dyspareunia, menstruation.

1. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud..
2. Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Medicina Materno Fetal. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

CORRESPONDENCIA:

América Daniela Valero Rodríguez.
Prolongación Río Blanco 1360 Interior 92 Colonia Bosques del Centinela.
Código postal 45187 Zapopan, Jalisco.
Teléfono: 3314652527
amerival19@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de estrógenos, se caracteriza por tejido endometrial fuera de la cavidad uterina y afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Cuando este tejido se encuentra dentro del miometrio es llamada adenomiosis, dicha patología queda fuera de los objetivos del presente artículo.¹

La endometriosis tiene tres presentaciones principales: las lesiones endometriósicas infiltrantes profundas (profundidad > 5 mm), las lesiones endometriósicas peritoneales/superficiales y las lesiones ováricas/endometriomas. Morfológicamente existen tres variantes de lesiones endometriósicas: rojas que representan una actividad con un alto nivel de vascularización, blanquecinas donde han sufrido ya procesos de inflamación, fibrosis y finalmente negras/azuladas (clásicas) descritas ocasionalmente en la literatura como quemaduras de pólvora.²

La importancia de esta enfermedad radica en la falta de visibilidad de la misma por el personal médico y de la sociedad. La endometriosis tiene un impacto físico y psicológico lo cual afecta la calidad de vida de las pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que los síntomas de endometriosis son inespecíficos y no todas las pacientes buscan atención médica, la prevalencia de la enfermedad se reporta en grupos o series de pacientes con síntomas que afectan su calidad de vida como son: dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico. Se estima que 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva padecen de esta condición y 10% de las mujeres con endometriosis son sintomáticas. Se ha sugerido una asociación de la endometriosis con la infertilidad, puesto que alrededor de 40% de las pacientes con infertilidad se diagnostican con endometriosis.^{3,4}

En México se ha estudiado la incidencia de endometriosis en mujeres con diagnósticos de

infertilidad primaria y secundaria alcanzando un 34.5% en una muestra de 197 pacientes; sin embargo, se desconoce el número de pacientes fértiles con endometriosis. Los principales sitios con lesiones endometriósicas fueron los ligamentos uterosacros, el fondo de saco de Douglas y los ovarios.⁵

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se han asociado a endometriosis durante la gestación y el periodo perinatal son: exposición materna a dietilestilbestrol riesgo relativo 1.8 (RR), intervalo de confianza 95% (IC), así como bajo peso al nacer (RR 1.10, IC 95%). Los factores reproductivos y menstruales asociados son: menarca en menores de 12 años, ciclos menstruales frecuentes y el volumen de menstruación abundante. Algunos factores físicos que han sido asociados son: mujeres pelirrojas (tasa de incidencia 1.3, IC 95%) y piel sensible a la exposición solar (RR 1.2, IC 95%). Igualmente se ha sugerido que la ingesta de alcohol, caféina y trabajar durante las noches aumenta el riesgo; así como el fumar y realizar ejercicio lo disminuye. Se ha sostenido que la endometriosis aumenta el riesgo de padecer neoplasias malignas con un RR de 1.46 e IC de 95%; entre las cuales destacan cáncer de mama con RR de 1.08 a 3.20, cáncer de ovario y enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico con un cociente de riesgo de 2.03 y artritis reumatoide con cociente de riesgo de 1.41. Por otro lado, se han asociado el embarazo, la lactancia y el uso de anticonceptivos orales como factores de protección que previenen o disminuyen el crecimiento de focos de endometriosis.⁶

TEORIAS DE ORIGEN

Teoría de la menstruación retrógrada de Sampson.

La teoría de la menstruación retrógrada de Sampson ha sido aceptada durante muchos años y se apoya en el hecho de que las mujeres que tienen una obstrucción del flujo menstrual uterino tienen un mayor riesgo de endometriosis.

Esta teoría puede explicar el tejido endometrial encontrado en la mucosa y subserosa de las salpinges o los quistes endometriósicos en los ovarios y en las superficies de órganos viscerales y peritoneo. Para que la endometriosis superficial se desarrolle, es necesario que los fragmentos de tejido menstrual, que han seguido un recorrido retrógrado, se adhieran de manera molecular a superficies serosas, una vez que se adhieren, se emplea la angiogénesis para que dicho tejido proliferen en su nueva localización de implantación.¹

Se ha propuesto que la rotura de un quiste o cuerpo lúteo elongado, durante el periodo menstrual, puede permitir que el tejido endometrial que sigue un curso retrógrado entre al tejido ovárico. Después de que la herida provocada por la rotura cierra, el tejido endometrial queda atrapado y es nutrido de manera temporal por las células del cuerpo lúteo para formar focos de endometriosis ovárica llamados endometriomas o quistes de chocolate.¹

A pesar de que esta teoría ha sido aceptada, tiene ciertos puntos débiles. Aplicar el modelo de la menstruación retrógrada a la endometriosis profunda infiltrante es poco realista, debido a que las glándulas se localizan en las capas musculares del tracto gastrointestinal, uréteres y vejiga. La fisiopatología de la endometriosis profunda infiltrante es similar a la ocurrida en cánceres metastásicos, donde las células se diseminan por vías linfática y/o hematológica, posteriormente se implantan en otros órganos. Otras localizaciones poco comunes de tejido endometrial de esta enfermedad son la cavidad torácica y el cerebro que tampoco pueden ser explicadas por la teoría de Sampson.¹

Teoría de metaplasia celómica

En 1942, Gruenwald describió la teoría de metaplasia celómica, también conocida como teoría de Meyer; afirma que las paredes celómicas de serosa peritoneal o estructuras similares a serosa se relacionan embriológicamente con los conductos de Muller. Se propone que la endometriosis se desarrolla por la transformación metaplásica, secundaria a cambios hormonales, inflamatorios o cambios endógenos del endometrio eutópico.²⁰ La metaplasia de células requeriría la diferenciación a dos fenotipos celulares distintos: el epitelio y estroma.²¹

Actualmente no se conoce si el proceso inicia a partir de un solo tipo celular o si dos diferentes experimentan metaplasia estromal y epitelial; sin embargo, esta teoría afirma que las diversas células en diferentes órganos y microambientes se someten al mismo proceso de metaplasia endometrial, con factores iniciadores

aún desconocidos.²¹ Esta teoría explica el por qué de la aparición de la enfermedad durante la vida fértil, los síntomas durante la menstruación, la aparición de focos de endometriosis y los casos en los que el flujo menstrual retrógrado no es posible.^{7,20}

La teoría fue apoyada cuando en la investigación de Signorile, se descubrieron focos de endometrio primitivo ectópico en 9% de las participantes. Sin embargo, no se ha respaldado la diferenciación de células peritoneales a células endometriales; además de que las tasas de endometriosis pleural son bajas a pesar de tener el mismo origen mesotelial que el de la cavidad abdominal.⁷

Teoría de metástasis linfáticas y vasculares

El origen de endometriosis a partir de metástasis linfáticas y vasculares, conocida como teoría de Halban, sugiere la diseminación de células endometriales funcionales a través de vasos linfáticos y sanguíneos. En esta teoría sería necesario afirmar que el endometrio menstrual contiene células epiteliales y mesenquimatosas que pueden pasar a la circulación angiolinfática sin interrupción, además de extravasarse para localizarse dentro de las capas musculares de los órganos.²⁰ Aunque se explica la enfermedad extrapélvica, tal como en cerebro, pulmones, pared abdominal, no se explica la mayor prevalencia de focos de endometriosis en lugares dependientes de gravedad.⁸ Actualmente no se cuenta con evidencia científica que respalde la teoría de que el endometrio menstrual pueda contar con la característica típica de las células tumorales para realizar metástasis.²⁰

Teoría inflamatoria

Al igual que el cáncer se ha demostrado que las lesiones de endometriosis crecen en un estado pro-inflamatorio. Se pueden encontrar marcadores de inflamación en diferentes tipos de muestra que Scutiero y equipo dividen en 5 grupos, todos los siguientes parámetros fueron comparados con mujeres sin endometriosis ni otras comorbilidades.⁹

1. Serológico: Hay un alto nivel de triglicéridos, colesterol total y lipoproteína de baja densidad y una disminución de colesterol de alta densidad. Se encuentra un aumento de las proteínas de choque térmico 70 (HSP70). Otro parámetro de estrés son las peroxidasa lipídicas y su producción de hidroperóxidos, además de una disminución de la actividad de los

antioxidantes como es el caso de la catalasa y superóxido dismutasa.⁹

2. Fluido peritoneal: Se ha encontrado una mayor concentración de macrófagos y productos de oxidación avanzada, especialmente en pacientes con endometriosis infiltrante.⁹
3. Líquido folicular: Se encuentran niveles elevados de especies reactivas de oxígeno, hidroperóxido y óxido nítrico, además de una disminución de las enzimas superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa, por lo que se ha postulado un desequilibrio oxidativo como responsable del daño en la membrana celular, citoesqueleto y ácido desoxiribonucleico (ADN), con ello un desarrollo anormal del ovocito, lo que puede resultar en infertilidad.⁹
4. Corteza ovárica y tejido endometrial ectópico y eutópico: Muestran más signos de oxidación y daño del ADN. En las células de la granulosa se observaban más cuerpos apoptóticos y nitrotirosina. Se ha relacionado el crecimiento celular de endometriosis con el receptor tipo toll 4 (TLR4, por sus siglas en inglés). En endometriosis infiltrante se ha relacionado un inhibidor específico de fosforilación de la proteína tirosin cinasa.⁹

Una revisión de mujeres en China ha identificado como factores de riesgo de endometriosis niveles elevados de ésteres de ftalatos, contaminación persistente por organoclorados, perfluoro químicos, exposición intrauterina a cigarro, todos ellos productores de estrés oxidativo.¹⁰

Teoría de evasión de apoptosis

El ciclo endometrial está regulado por apoptosis para eliminar las células de la capa funcional durante la menstruación, la cual está regulada por esteroides ováricos mediante el aumento o disminución de expresión de Bcl-2 y bax. Fisiológicamente, la expresión máxima de Bcl-2 es durante la fase proliferativa cuando la producción de estrógenos y expresión de sus receptores en las células glandulares es la mayor.¹ En mujeres con endometriosis, en el tejido eutópico se exhibe una menor cantidad de apoptosis en especial durante la fase secretora, menstrual y proliferativa temprana y se relaciona con un aumento de expresión de Bcl-2 y una activación persistente de mTOR. El Dr. Sun-Wei Guo *et.al.* describen además un aumento de expresión de FasL que media apoptosis de células inmunológicas activadas.^{3, 11} Otro mecanismo

descrito es la supresión de cadherina E en células endometriales y por ende escape de apoptosis inducido por receptores de adhesión.¹

Teoría mülleriana

La teoría de origen embriológico por remanentes müllerianos fue propuesta por el doctor Russell en 1899. Consiste en que el tejido endometrial se desarrolla y diferencia de células embriogénicas que migran durante la organogénesis. La teoría puede explicar la localización de lesiones continuas al útero, como el fondo de saco. Sin embargo, sitios más distales como colon sigmoides, apéndice, diafragma y pleura podrían refutarla. Síndromes como Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser en el que existe malformación en el tracto genital, la endometriosis en niñas antes de la menarca, fetos e incluso hombres pueden explicarse por la diferenciación de los remanentes müllerianos.³

Teoría del reclutamiento de células multipotentes

Existen tres variantes de la teoría del reclutamiento de células multipotentes, las cuales dependen del origen de dichas células, ya sean provenientes del endometrio intrauterino, derivados del conducto de Müller o de la médula ósea. Independientemente del origen de las células multipotentes, las hormonas y otros factores del microambiente tisular contribuyen a la adhesión, invasión, inflamación, angiogénesis y evasión de la respuesta inmunitaria. Dicha secuencia es requerida para la implantación de tejido endometrial en órganos diferentes al útero.^{1, 19}

En el endometrio normal coexisten diversos tipos de células multipotentes, entre las cuales se encuentran las epiteliales, las mesenquimatosas y las mixtas. Las células multipotentes de origen epitelial se localizan en la capa basal del endometrio cerca de la capa funcional. Estas células se encargan de regenerar el epitelio de la capa funcional durante la fase proliferativa en respuesta a los estrógenos. Existen ciertos marcadores en estudio para estas células entre los cuales se encuentran el SSEA-1, LGR5 y la N-cadherina.¹

La teoría del reclutamiento de células multipotentes presenta una nueva visión acerca de esta enfermedad, sin contradecir a la teoría de la menstruación retrógrada y otras teorías previas que involucran la metástasis linfovascular y la metaplasia celómica. De la misma forma puede explicar la aparición de lesiones infiltrantes profundas y de aquellas ubicadas fuera de la cavidad abdominopélvica.¹ Lo que diferencia esta teoría de las previas es que propone que las

lesiones endometriósicas surgen de la diferenciación de una sola o un grupo de células progenitoras.¹⁹

La debilidad más importante de esta teoría es que las células multipotentes específicas responsables de la génesis de la endometriosis aún no han sido identificadas. Dichas células deberían tener ciertas propiedades como son multipotencia, angiogénesis, invasividad y resistencia a la apoptosis para asegurar la supervivencia del tejido endometriósico ectópico.¹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva padecen de esta condición y 10% de las mujeres con endometriosis son sintomáticas.^{3, 4} Existe una gran variedad de manifestaciones clínicas, de las cuales las más reportadas fueron dolor, dispareunia, sangrado intermitente e infertilidad. Sin embargo, los síntomas con mayor impacto en la calidad de vida de las pacientes con endometriosis son aquellos asociados al dolor, como dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico cíclico, disuria y disquecia.¹² Un factor importante entre estas manifestaciones y su correlación con el diagnóstico de endometriosis es su presentación cíclica de acuerdo con la menstruación.¹³

La dismenorrea se define como el dolor pélvico que se presenta exclusivamente durante el período menstrual.¹³ Varios mecanismos tanto hormonales como físicos se encargan de producir este dolor menstrual. De los cuales se ha visto como causa primaria, un desbalance en las concentraciones de prostaglandinas (PG), especialmente por la elevación de PGE2 y PGF2- α . Otros mecanismos que causan la dismenorrea son las reacciones inflamatorias, la destrucción de tejido y nervios, así como la irritación peritoneal ocasionados por las lesiones endometriósicas. También es importante considerar que la cicatrización de estas lesiones y la fibrosis subsecuente generan adherencias que al movimiento y tracción causan dolor.¹⁴

Las pacientes pueden presentar hiperalgesia o alodinia, debido al cambio que sufre el sistema nervioso central a medida que se desarrolla el dolor crónico, habiendo una persistencia en el estado de alta actividad.^{12, 19} Es entonces que se puede desarrollar el síndrome de dolor pélvico crónico, definido como aquel de localización en pelvis, pared abdominal anterior, dorso, lumbosacro y/o región glútea, de al menos seis meses de duración. La presentación de este síndrome puede ser intermitente y no necesariamente asociarse con el ciclo menstrual.¹²

Las mujeres con endometriosis tienen un riesgo nueve veces mayor de presentar dispareunia profunda, siendo esta su causa orgánica más frecuente. Esto se debe a la presentación de lesiones endometriósicas en el fórnix vaginal posterior, los ligamentos uterosacros, el saco de Douglas y el recto, que causa dolor con la presión mecánica durante el coito.^{12, 19}

La presencia de sangrado intermenstrual es un signo que se asocia con estadíos mayores y con el fenotipo de lesiones rojas de la endometriosis peritoneal superficial. Se considera como un mejor predictor de endometriosis que la dismenorrea o la dispareunia.¹³ Tanto el sangrado intermenstrual así como el sangrado menstrual abundante, también se pueden asociar a la presentación de adenomiosis, que se encuentra en alrededor del 90% de mujeres con endometriosis.¹²

La endometriosis tiene una prevalencia del 21 al 47 % en mujeres con subfertilidad.¹⁵ Este puede ser el único indicador de la enfermedad, ocurriendo usualmente en mujeres que presentan endometriosis moderada a severa.^{2, 12} Existen diferentes hipótesis que explican la infertilidad en la mujer con endometriosis, estas se pueden clasificar en anatómicas, ováricas y endometriales.¹³ Una anatomía pélvica distorsionada conduce a la alteración del transporte de los gametos por la obstrucción de las trompas de Falopio. El estado proinflamatorio de la endometriosis promueve esterilidad por una foliculogénesis inadecuada, compromete las células de la granulosa y el folículo, así como lleva a una baja reserva ovárica y ovocitaria. La presencia de endometriomas llevan también a la reducción de folículos, esto se debe a un aumento en la activación de las células de la granulosa que conlleva a una maduración asincrónica del ovocito y a su apoptosis.^{12, 15}

La localización extra pélvica más común es el sistema gastrointestinal, reportando una prevalencia de 3.8 a 37% en mujeres diagnosticadas con endometriosis. En orden de mayor implicación, el colon sigmoide y el ciego tienen la mayor prevalencia (95%) de lesiones, seguido por el recto, el íleon y el apéndice. Existen también reportes de casos, en donde se han encontrado lesiones endometriósicas en vesícula biliar, divertículo de Meckel, estómago e incluso la presentación de quistes endometriósicos en hígado y páncreas. La mayoría de las pacientes con lesiones en este sistema tienen una presentación silente; sin embargo, los síntomas dependen de la localización de las lesiones y la profundidad de la invasión. Si la serosa intestinal es la única afectada, los síntomas coinciden con

los síntomas de endometriosis pélvica y las pacientes refieren dispareunia y dismenorrea. Generalmente, los síntomas por afectación intestinal incluyen cólicos, disquecia, tenesmo, meteorismo, constipación, melena, diarrea, vómito y hematoquecia. El sangrado rectal puede ocurrir en casos de afección a la mucosa, obstrucción severa e isquemia.¹⁶

El sistema urinario es la segunda localización de endometriosis extra pélvica más común, afecta de 0.3 a 12% de los casos. Los sitios de mayor implicación son vejiga y uréteres, el primero con una prevalencia del 80 al 90%.¹⁶ La endometriosis vesical se suele presentar con dolor suprapúbico y de espalda, presentándose de manera cíclica y con exacerbaciones durante la menstruación. Se considera patognomónico el hallazgo de hematuria durante el ciclo menstrual, estando presente en 20 % de las mujeres con lesiones endometriósicas en sistema urinario. La afección ureteral es asintomática en la mayoría de los casos; sin embargo, se puede presentar dolor abdominal o de flancos cíclico, hematuria microscópica, disuria y poliuria. La asociación entre la severidad de los síntomas y el grado de obstrucción ureteral es limitada, pero en caso de alto grado de obstrucción puede llevar al deterioro de la función renal.¹⁶

Se reportan casos poco comunes de localización extra pélvica profunda, siendo la cavidad abdominal y torácica los sitios más comunes. La endometriosis abdominal se localiza en peritoneo, pared abdominal, ingle y periné, mientras que la endometriosis visceral en órganos abdominales como hígado, páncreas y vesícula biliar. En el caso de endometriosis torácica, las lesiones endometriósicas se encuentran en el diafragma, pleura y pulmón, y las manifestaciones clínicas pueden causar un neumotórax o hemoptisis. Otros sitios menos frecuentes son los vasos sanguíneos y linfáticos, el sistema nervioso y el sistema musculoesquelético.^{1, 17}

CALIDAD DE VIDA

Además de las manifestaciones clínicas previamente mencionadas, la endometriosis compromete la calidad de vida de las pacientes; la dismenorrea y el dolor pélvico crónico afectan el trabajo, actividades recreativas y relaciones sociales. De igual manera, la dispareunia y el dolor pélvico pueden afectar la vida sexual de las mujeres, con una disminución en el número y calidad del coito, compromiso de la actividad, autoestima y satisfacción sexual.¹⁸

El impacto social y psicológico de vivir con endometriosis se ha evidenciado en estudios previos, en los que se concluye que algunas

mujeres se sienten avergonzadas de su enfermedad e incapaces de hablar sobre su salud con colegas, amigos y familiares, lo cual conlleva aislamiento social. La mayor prevalencia de depresión, ansiedad y angustia en pacientes con endometriosis puede ser resultado de la experiencia del dolor pélvico crónico. La depresión afecta negativamente varios aspectos de la calidad de vida como las relaciones sociales, la vida sexual, el trabajo y la calidad del sueño, mismo que a su vez puede afectar la capacidad de realizar actividades funcionales diarias e incluso condicionar la exacerbación del dolor pélvico.¹⁸

Estudios previos han postulado que los costos totales de atención de la salud fue mayor para las pacientes con endometriosis (\$13,199 USD) en comparación con aquellas pacientes sin la enfermedad (\$6720 USD); además de la pérdida de productividad laboral, la cual tiene repercusiones económicas individuales y comunitarias, con una pérdida de productividad de aproximadamente \$10,177.54 USD por paciente al año.¹⁸

CONCLUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, con una incidencia de aproximadamente del 10% de las mujeres en edad reproductiva. Entre sus manifestaciones clínicas principales se incluyen las asociadas al dolor como dismenorrea, dispareunia, disquecia, disuria y dolor pélvico; además de los efectos psicológicos, entre los cuales destacan la depresión, ansiedad y el deterioro de relaciones interpersonales, debido a los síntomas dolorosos incapacitantes.¹⁸

A pesar del impacto en la vida de las pacientes, así como la trascendencia de la enfermedad, su etiología es inconclusa, puesto que ninguna de las teorías presentadas se aprueba del todo; por ello, se necesita más investigación para entender la etiopatogenia e incluso dilucidar signos y síntomas tempranos de la enfermedad, permitiendo un diagnóstico precoz e incluso la prevención de la misma.

Al afectar varios aspectos de la vida cotidiana de las mujeres, el abordaje de la endometriosis debe ser a través de un equipo multidisciplinario, en donde no solo se abarque el manejo médico, sino también el psicológico, con el objetivo primordial de disminuir el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida de las mujeres que la padecen.¹⁸

REFERENCIAS

1. Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020;15(1):71-95. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
2. Alimi Y., Iwanaga J., Loukas M., Tubbs R. *The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review*. Cureus. 2018;9(10):1-9. DOI: 10.7759/cureus.3361
3. Laganà A., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(22):5615. DOI: 10.3390/ijms20225615
4. Hill C., Fakhreldin M., Maclean A., Dobson L., Nancarrow L., Bradfield A et al. Endometriosis and the Fallopian Tubes: Theories of Origin and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1905. DOI: 10.3390/jcm9061905
5. Preciado Ruiz, R., Zúñiga Montiel, J. A., Salas Quiroz, M. N., García Luna González Rubio, A. M., & Torres Calleja, J. A. Frecuencia de endometriosis en mujeres infértiles: características clínicas y laparoscópicas. *Revista Mexicana de Medicina de La Reproducción*. 2011;3(3):112-117.
6. Farland LV, Shah DK, Kvaskoff M, Zondervan KT, Missmer SA. Epidemiological and clinical risk factors for endometriosis. In: *Biomarkers for Endometriosis*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 95–121.
7. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:27–38.
8. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. In: *Endotext* [Internet]. MDText.com; 2017.
9. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: A systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017;2017:1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7265238>
10. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health* [Internet]. 2018;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12978-018-0506-7>
11. Guo S-W, Du Y, Liu X. Platelet-derived TGF-β1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2016;31(7):1462–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew057>
12. Vilasagar S, Bougie O, Singh SS. A practical guide to the clinical evaluation of endometriosis-associated pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2020;27(2):270–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.012>
13. Coordinador F, Aznarez R, Dionisi H, Etchepareborda JJ, Fusaro L, Gonzalez A, et al. Actualización de Consenso de Endometriosis Octubre 2019 FASGO [Internet]. Org.ar. [cited 2023 Jan 10]. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_de_Consenso_Endometriosis_2019
14. Hewitt GD, Gerancher KR. ACOG COMMITTEE OPINION [Internet]. Acog.org. [cited 2023 Jan 10]. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2018/12/dysmenorrhea-and-endometriosis-in-the-adolescent.pdf>
15. Khan Z. Fertility-related considerations in endometriosis. *Abdominal Radiology*. 2019;45(6):1754–61. DOI:10.1007/s00261-019-02307-6
16. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela I.G., Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, et al. Gastrointestinal and urinary tract endometriosis: A review on the commonest locations of Extrapelvic endometriosis. *Advances in Medicine*. 2018;2018:1–11. DOI: 10.1155/2018/3461209
17. Andres M.P., Arcoverde F.V.L., Souza C.C.C., Fernandes L.F., Abrão M.S., Kho R.M.. EXTRAPELVIC endometriosis: A systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(2):373–89. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.004

18. Della Corte, L., Di Filippo, C., Gabrielli, O., Reppuccia, S., La Rosa, V. L., Ragusa, R., ... Giampaolino, P. (2020). *The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(13), 4683. DOI:10.3390/ijerph17134683
19. Maruyama T. A revised stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(2):216. DOI: 10.3390/jpm12020216
20. Signorile P.G., Viceconte R., Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. DOI: 10.3389/fmed.2022.879015
21. Konrad L., Dietze R., Kudipudi P.K., Horné F., Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019;158(2). DOI: 10.1530/REP-19-0106.