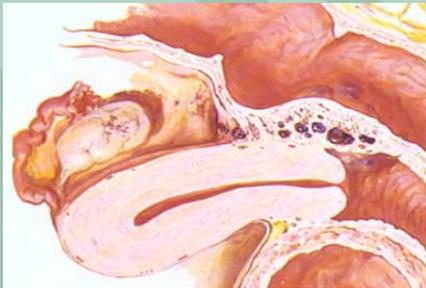




ACTUALIZACIÓN SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS



Dra. MA. Martínez Zamora
Abril, 2013



Societat Catalana
d'Obstetrícia i
Ginecologia

Acadèmia de Ciències Mèdiques i
de la Salut de Catalunya i de Balears



Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia

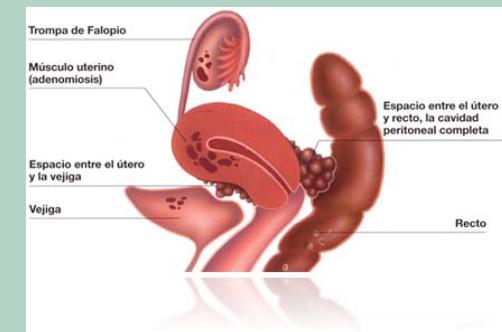
Curs de Formació Mèdica Continuada 2012-2013

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



CONCEPTO Y GENERALIDADES¹⁻³

- Proceso "benigno", crónico, en ocasiones invasivo, de evolución incierta.
- Afecta a un número elevado de mujeres en edad fértil (10% general / Profunda: 1/170-3800).
- En mujeres estériles y/o dolor: 35-50%.
- Síntomas:
 - Dismenorrea.
 - Dispareunia / disquecia / disuria / rectorragias / hematuria, etc.
 - Algias pélvicas crónicas.
 - Alteraciones menstruales.
 - Infertilidad.
 - Asintomática.

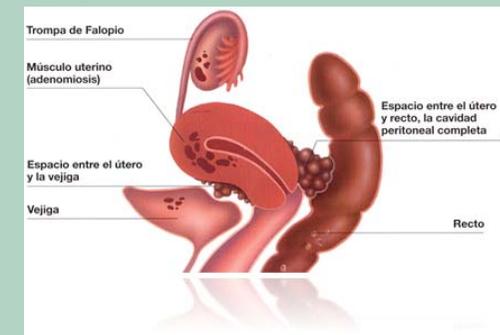


1.-Garry R. Hum Reprod, 2004.
2.-Winkel C. Obstet Gynecol, 2003.
3.-Nassif J, et al. Reprod Biomed Online, 2011.



CONCEPTO Y GENERALIDADES¹⁻³

- Retraso diagnóstico (media 12 años):
 - Grandes costes económicos.
 - Repercusión grave en salud/ calidad de vida en algunos casos.
- Recurrencias frecuentes: 20-36% a los 4-5 años de seguimiento.
- Presencia de endometrio ectópico en cualquier localización: 4 grandes tipos:
 - ENDOMETRIOSIS SUPERFICIAL.
 - ENDOMETRIOSIS OVÁRICA.
 - ENDOMETRIOSIS PROFUNDA.
 - ADENOMIOSIS.
- A menudo TIPOS Y LOCALIZACIONES MÚLTIPLES en la misma paciente.

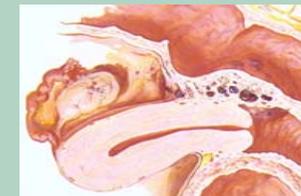


1.-Garry R. Hum Reprod, 2004.
2.-Winkel C. Obstet Gynecol, 2003.
3.-Nassif J, et al. Reprod Biomed Online, 2011.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- Descubrimiento hace 300 años:
 - NO hay una causa clara sobre el origen de la endometriosis.
 - Diferentes teorías: se agrupan en dos orígenes:
 - ORIGEN EN EL ENDOMETRIO UTERINO.
 - ORIGEN EN TEJIDO NO UTERINO.
- COMÚN A LAS DIFERENTES TEORÍAS:



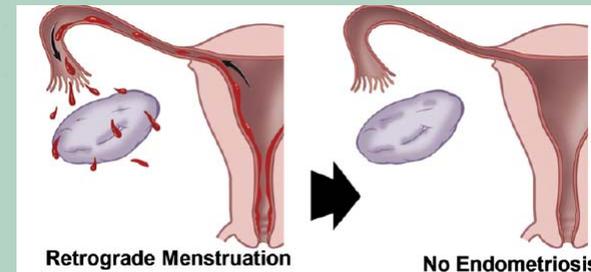
1.-Garry R. Hum Reprod, 2004.
2.-Winkel C. Obstet Gynecol, 2003.
3.-Nassif J, et al. Reprod Biomed Online, 2011.



TEJIDO ENDOMETRIAL Y ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- TEJIDO ENDOMETRIAL ES CAPAZ DE :

- Sobrevivir.
- Adherirse.
- Proliferar.
- Invadir.
- Vascularizarse.



- MENSTRUACIÓN RETRÓGRADA:

- Fenómeno fisiológico común.
- No causa la enfermedad en todas las mujeres.



¿Qué diferencia a las mujeres con endometriosis?

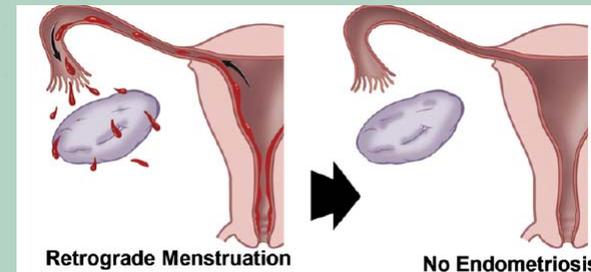
1.-Garry R. *Hum Reprod*, 2004.
2.-Winkel C. *Obstet Gynecol*, 2003.
3.-Nassif J, et al. *Reprod Biomed Online*, 2011.



TEJIDO ENDOMETRIAL Y ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- TEJIDO ENDOMETRIAL ES CAPAZ DE :

- Sobrevivir.
- Adherirse.
- Proliferar.
- Invadir.
- Vascularizarse.



- MENSTRUACIÓN RETRÓGRADA:

- Fenómeno fisiológico común.
- No causa la enfermedad en todas las mujeres.



¿Qué diferencia a las mujeres con endometriosis?

- Endometrio ectópico y eutópico con características diferentes que explica porqué algunas mujeres tienen endometriosis.

1.-Garry R. *Hum Reprod*, 2004.
2.-Winkel C. *Obstet Gynecol*, 2003.
3.-Nassif J, et al. *Reprod Biomed Online*, 2011.



TEJIDO ENDOMETRIAL Y ENDOMETRIOSIS¹⁻³

¿Qué diferencia a las mujeres con endometriosis?

- Dos aspectos fundamentales:

1.- Predisposición genética que favorece la implantación endometrial:

- Genes mutados reguladores de:

- Adhesión celular.

- Persistencia del tejido.

- Respuesta a hormonas esteroidales.

- Ello predispone a una segunda mutación.

2.- La endometriosis favorece un ambiente inflamatorio que mantiene la enfermedad.

1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.



TEJIDO ENDOMETRIAL Y ENDOMETRIOSIS¹⁻³

¿Qué diferencia a las mujeres con endometriosis?

- Dos aspectos fundamentales:

- 1.- Predisposición genética que favorece la implantación endometrial.
- 2.- La endometriosis favorece un ambiente inflamatorio que mantiene la enfermedad.

ETIOLOGÍA POLIGÉNICA Y MULTIFACTORIAL

- Explica el aumento de riesgo en familiares de primer grado x 5-8.
- Parece requerir la mutación de ≤ 3 genes (SOPQ, miomas, etc) (cromosomas 10 y 20).

1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

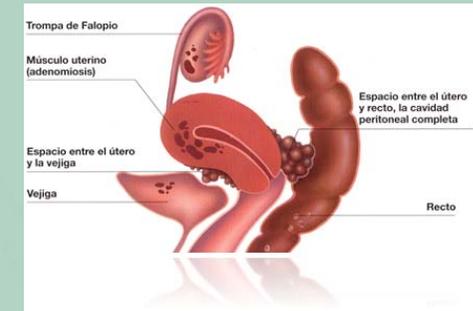
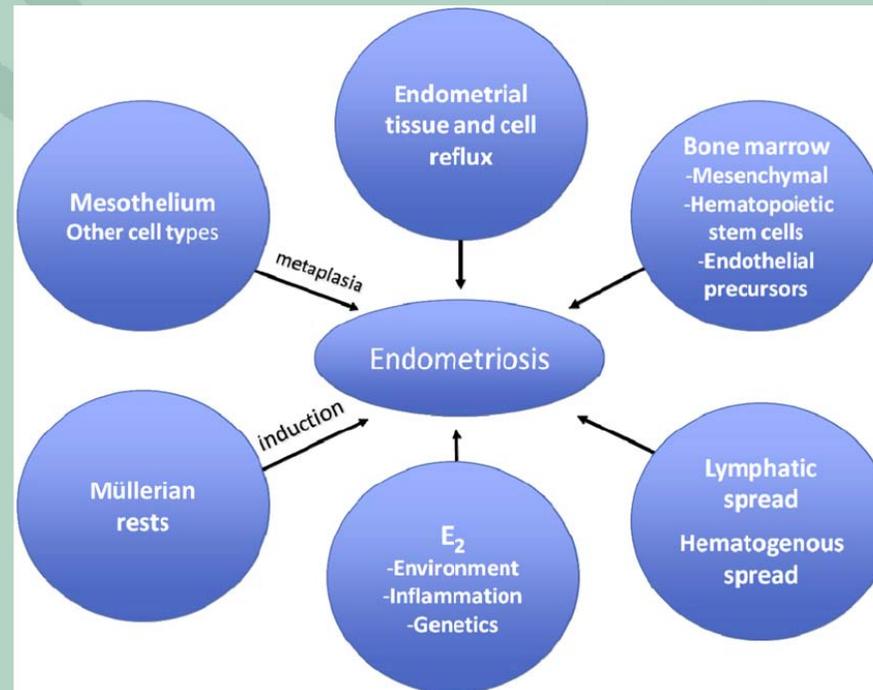
2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- TRES TIPOS DE ENDOMETRIOSIS Y 6 TEORÍAS:



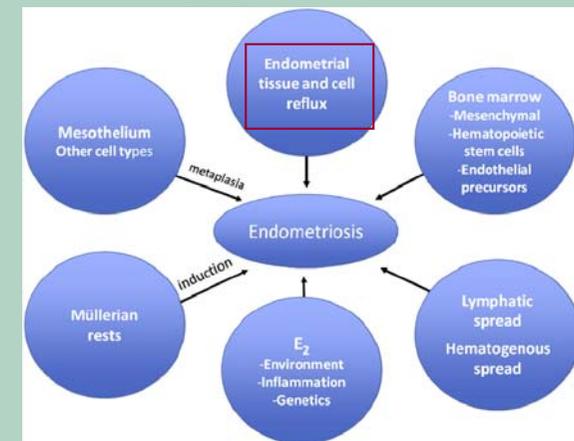
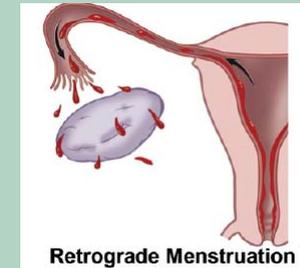
- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

1.-MENSTRUACIÓN RETRÓGRADA.

- Teoría de Sampson en 1920.
- Reflujo menstrual retrógrado tubárico en el 90% de las mujeres.
- Más frecuente en pacientes con más flujo menstrual.
- Aumento de incidencia de endometriosis en pacientes con malformaciones que dificultan la menstruación anterógrada (o si se obstruye de manera experimental).
- La distribución anatómica lo apoya: más en zona posterior de la pelvis (por zona declive) y en hemipelvis izquierda (por adherencias de sigma).
- Se requieren factores adicionales moleculares.



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

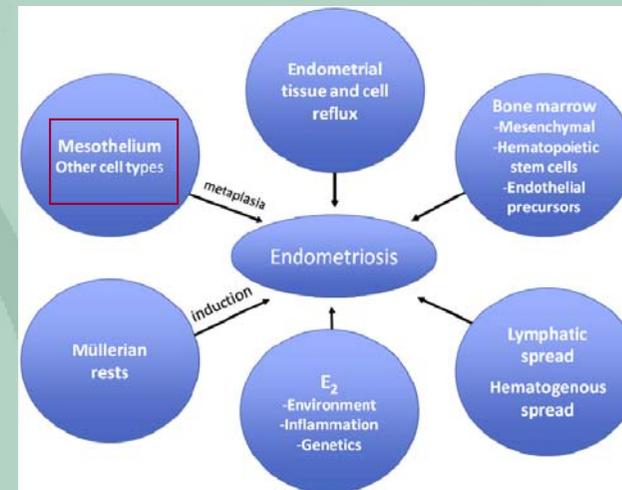
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

2.-METAPLASIA CELÓMICA:

- Transformación de tejido peritoneal normal en tejido endometrial ectópico (es pluripotencial).
- Agentes causales de esta metaplasia poco conocidos:
 - Agentes externos químicos que actúan como disruptores endocrinos: Por ejemplo las dioxinas.
 - Explica endometriosis en hombres, antes de la menarquia o en la menopausia.



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

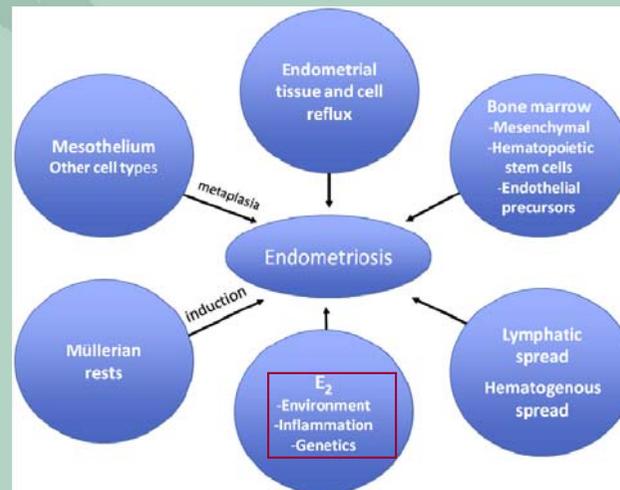
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

3.-TEORÍA DE LA INDUCCIÓN:

- Un estímulo endógeno/ exógeno inductor (hormonal, inmunológico o genético) favorece la diferenciación de células peritoneales en células endometriales.



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

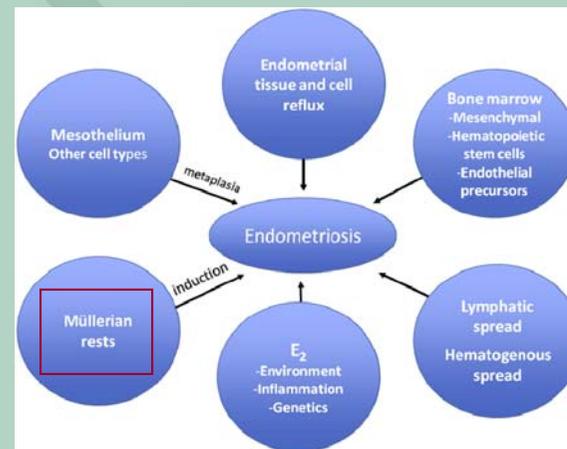
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻⁴

4.-MÜLERIANOSIS O TEORÍA DE LOS RESTOS EMBRIÓNICOS MÜLERIANOS:

- Células residuales de la migración embrionaria de los conductos Mülerianos tienen capacidad de desarrollar lesiones endometriósicas bajo estímulo estrógeno durante la pubertad o en respuesta a moléculas que mimetizen los estrógenos.
- Hallazgo epidemiológico del doble de incidencia de endometriosis en mujeres expuestas a dietilestirestrol intrauterino.



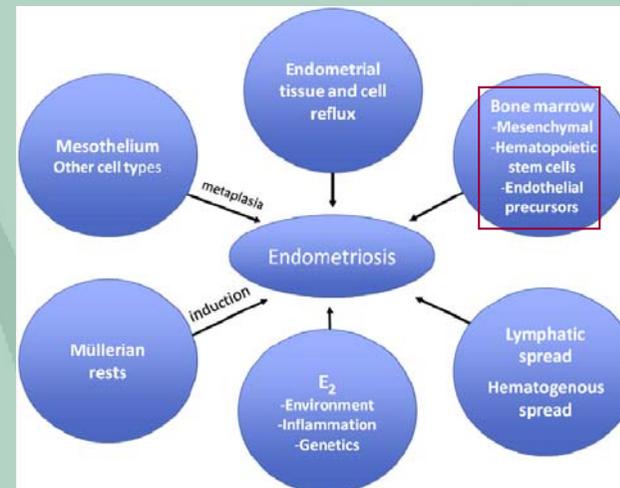
- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.-Signorile PG, et al. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

5.-CÉLULAS PROGENITORAS DE LA MÉDULA ÓSEA:

- Teoría reciente. Área de investigación activa.
- Células progenitoras de la médula ósea pueden diferenciarse en tejido endometriósico: probablemente células progenitoras mesenquimales o endoteliales.
- Explicaría porqué pueden tener endometriosis pacientes sin útero o hombres con cáncer de próstata y tratamientos con dosis elevadas de estrógenos.



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

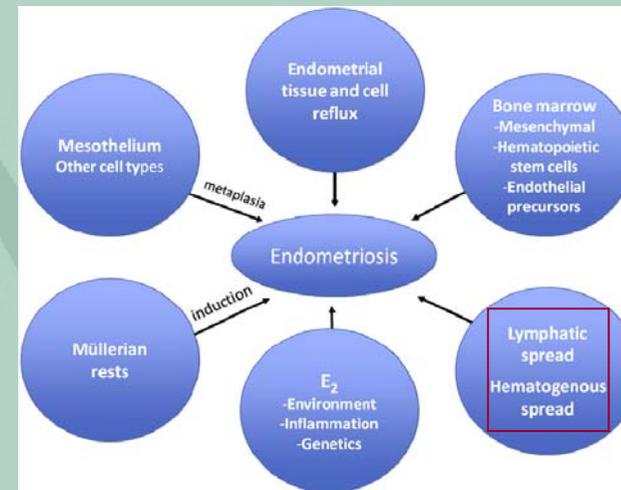
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

6.-METÁSTASIS LINFÁTICAS O HEMATÓGENAS:

- Teoría antigua. Publicación Sampson años 20.
- Las células endometriales pueden presentar diseminación hematógica o linfática produciendo implantes ectópicos.
- Estudios microvasculares demuestran la plausibilidad.
- La evidencia más intensa proviene del hallazgo de focos endometriósicos muy alejados del útero como en pulmones, cerebro o hueso.



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

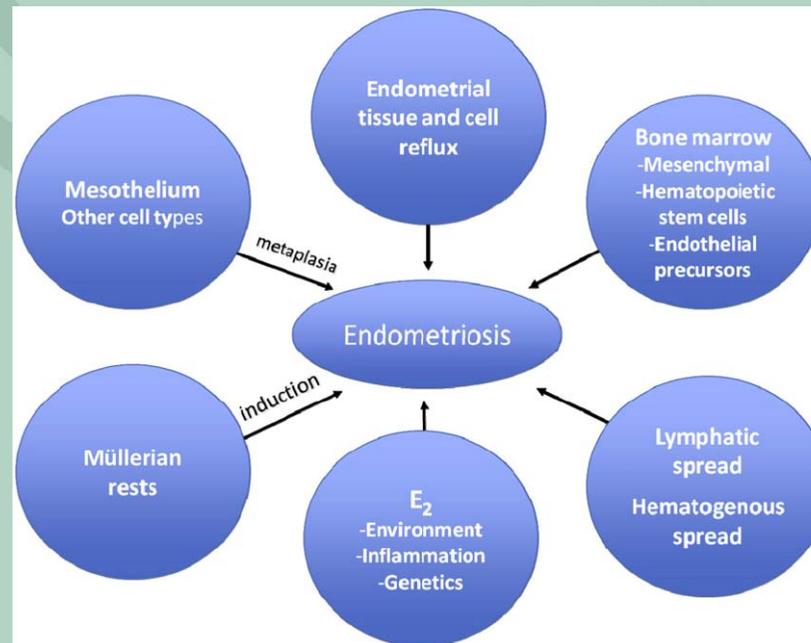
2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- TRES TIPOS DE ENDOMETRIOSIS Y 6 TEORÍAS:



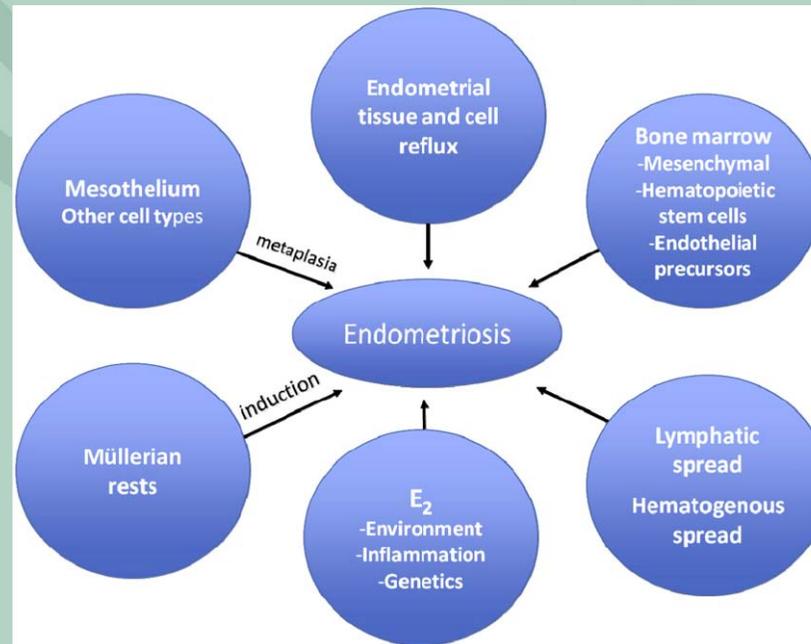
- Ninguna explica todos los tipos de endometriosis.

- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹⁻³

- TRES TIPOS DE ENDOMETRIOSIS Y 6 TEORÍAS:



- Probable origen diferente en los diferentes tipos, aunque a menudo diferentes tipos de endometriosis en la misma paciente.

1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

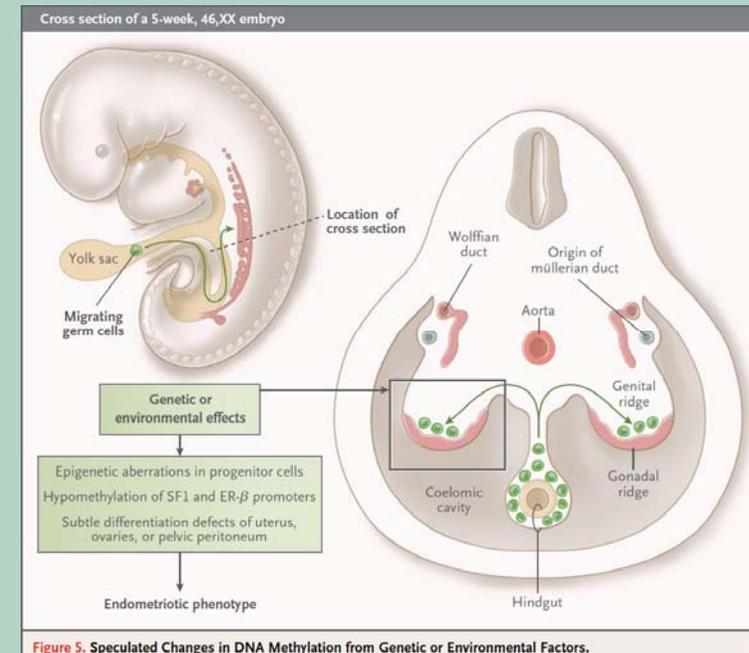
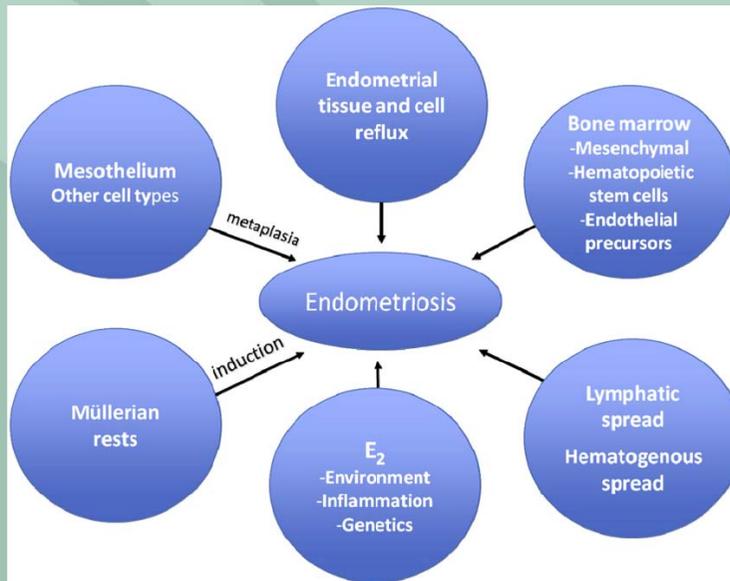
2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.



ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS¹

- TRES TIPOS DE ENDOMETRIOSIS Y 6 TEORÍAS: Nueva hipótesis:



- Durante la diferenciación del tracto genital femenino en el periodo embrionario pueden actuar factores genéticos y ambientales que produzcan cambios en la metilación del DNA y cambios epigenéticos que predispongan a desarrollar endometriosis.

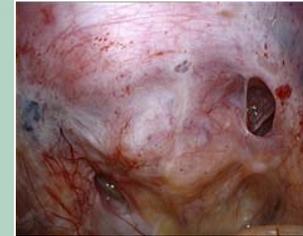
1.-Bulun SE. NEJM 2009.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL (I)¹⁻⁴

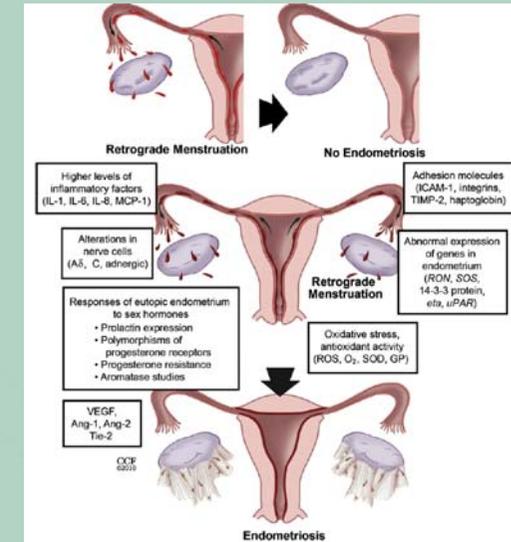
- TEJIDO ENDOMETRIAL ES CAPAZ DE :

- Sobrevivir.
- Adherirse.
- Proliferar.
- Invadir.
- Vascularizarse.



- MENSTRUACIÓN RETRÓGRADA: TEORÍA DE SAMPSON:

- Fenómeno fisiológico común (90%).
- No causa la enfermedad en todas las mujeres.
- Explica ORIGEN DE LA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL.



¿Qué diferencia a las mujeres con endometriosis?

- Endometrio ectópico y eutópico con características moleculares diferentes que explica porqué algunas mujeres tienen endometriosis.

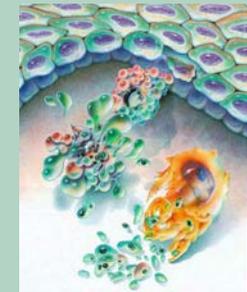
1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.
4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL (II)¹⁻⁴

1.- DISMINUCIÓN DE LA APOPTOSIS:

- Muerte celular programada: proceso fisiológico.
- Ciclo menstrual: elimina células antiguas en la capa funcional endometrial en fase secretora avanzada y menstrual.
- Supervivencia de las células endometriales: hay menos apoptosis y las células sobreviven.
- ↑ expresión de genes antiapoptóticos.



2.- CAPACIDAD DE EVITAR EL RECONOCIMIENTO AUTOINMUNE:

- Células endometriales regurgitadas.
- ↓
- Eliminadas por mecanismos poco conocidos (Depende de la capacidad de interaccionar con la inmunidad local).
- ↓
- Endometriosis capaz de evadir esta inmunovigilancia.



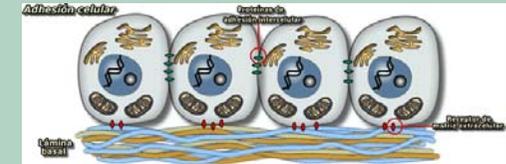
1.- Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
2.- Bulun SE. *NEJM*, 2009.
3.- Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.
4.- Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL (III)¹⁻⁴

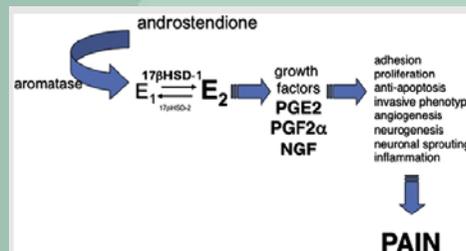
3.- MECANISMOS DE ADHESIÓN:

- Moléculas de adhesión celular: Integrinas y caderinas.
- Permiten adhesión célula-célula y célula-matriz.
- Si endometriosis: ↑ expresión de estas moléculas / diferentes patrones de expresión.



4.- CRECIMIENTO DE CELULAS ECTÓPICAS: DEPENDENCIA ESTROGÉNICA:

- Crecimiento aberrante celular en endometriosis requiere estrógenos (sin estrógenos regresa).
- Aromatasa: enzima del citocromo p450 que cataliza el paso limitante de la síntesis de estrógenos.
- Implantes endometriosis tienen ↑ aromatasa ↓ 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 favoreciendo la supervivencia y el crecimiento.
- Otros factores de crecimiento específicos también involucrados (p. ej. FCF).



- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



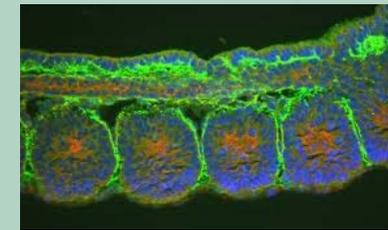
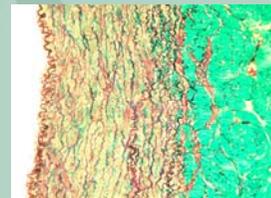
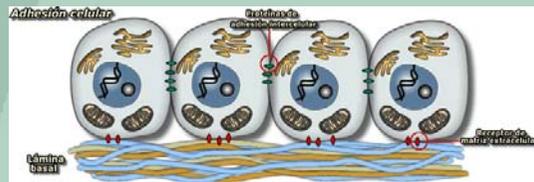
ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL (IV)¹⁻⁴

5.- RESPUESTA A ESTEROIDES Y CONTENIDO DE RECEPTORES:

- Tejido endometriósico presenta cierta resistencia a la progesterona.
- Se han detectado alteraciones en los receptores de progesterona en las células con endometriosis (menor expresión, presencia de isoformas inhibitoras, variantes en el enzima).
- Variantes en los enzimas que metabolizan el paso de estradiol a estrona que están regulados por la progesterona.

6.- INVASIÓN DEL PERITONEO:

- Alteraciones de las enzimas reguladoras del recambio de la matriz extracelular y sus inhibidores.
- Se estimulan con los estrógenos.



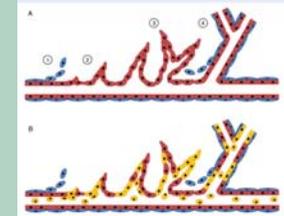
- 1.- Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.- Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.- Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.- Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL (V)¹⁻⁴

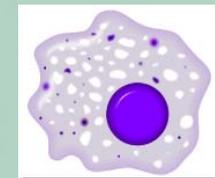
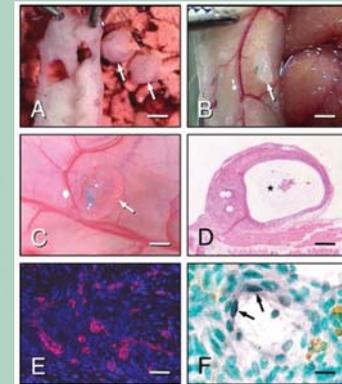
7.- NEOVASCULARIZACIÓN:

- Factor importante para la invasión tisular de las céls endometriales.
- Peritoneo: altamente angiogénico (aún más en endometriosis).
- Angiogénesis controlada por muchos inductores e inhibidores: principalmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- Niveles ↑ VEGF y de la expresión de su mRNA en endometrio sano durante la fase secretora. Aún más si endometriosis.
- También niveles ↑ VEGF en líquido peritoneal en endometriosis.
- Niveles ↑ IL-8 que induce la quimiotaxis de los neutrófilos y con gran poder angiogénico.



8.- PROCESO INFLAMATORIO ASOCIADO A LA ENDOMETRIOSIS:

- Se considera una enfermedad inflamatoria.
- Alta evidencia de niveles ↑ de citoquinas y factores de crecimiento, actividad de las células B alterada y ↑ autoanticuerpos.
- TNF papel fundamental: favorece la aparición, proliferación, adhesión, invasión y angiogénesis.
- Incremento de PGE2: inductor de la aromatasa (feedback positivo).



- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS OVÁRICA (I)¹⁻⁴

- **TRES TEORÍAS** sobre origen endometriosis ovárica (EO): Expuestas a principios siglo XX y repetidas en diferentes estudios:

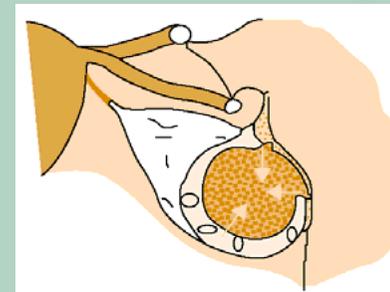
1.- Inversión e invaginación progresiva del córtex ovárico tras acúmulo del material menstrual en implantes superficiales ováricos:

- **Aplicable al 90% de los EO.**

- **Ovarioscopia:** muestra que los implantes activos están en el punto de inversión quística.

- **Más frecuente en el hemipelvis izquierda:** apoya la teoría:

- **El colon sigmoide crea adherencias y favorece un microambiente que favorece que las células endometriales regurgitadas no se espongan al tejido peritoneal.**



1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.

4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



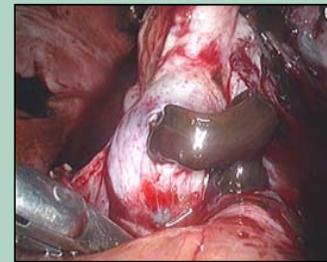
ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS OVÁRICA (II)¹⁻⁴

- TRES TEORÍAS:

2.- Evolución de quistes ováricos funcionales junto con implantes endometriales de la superficie ovárica: teoría de Sampson asociada a un quiste funcional.

- Apoya la teoría:

- Los EO grandes tienen características histológicas de quistes luteales y quistes ováricos foliculares.
- Estudios con ecografías seriadas lo demuestran.
- El fluido folicular puede inducir proliferación celular.



- 1.- Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.- Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.- Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.- Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.

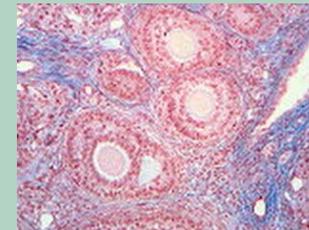


ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS OVÁRICA (III)¹⁻⁴

- TRES TEORÍAS:

3.- Metaplasia del epitelio celómico que cubre el ovario:

- El mesotelio que cubre el ovario se invagina en el córtex ovárico y forma inclusiones mesoteliales.
- Posteriormente metaplasia celómica de las inclusiones mesoteliales.
- Apoya la teoría:
 - Se han hallado inclusiones mesoteliales juntos a EO.
 - Origen metaplásico de otros tumores epiteliales ováricos.
 - No todos los EO están adheridos al peritoneo.
 - Explica la endometriosis en algunos casos como en pacientes con síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser sin menstruación retrógrada.



- 1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



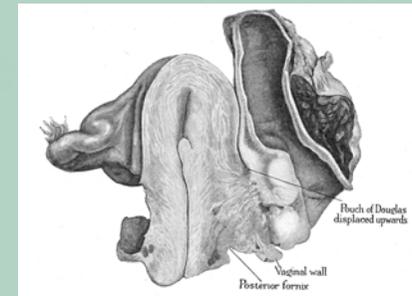
ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA (I)¹⁻⁴

- DOS HIPÓTESIS:

1.- Nódulo adenomiótico tras modificaciones de restos mülerianos

↓
Metaplasia

↓
Glándula endometrial



- Lo apoya las características histológicas:

- Diferente de la endometriosis peritoneal:

- Tiene poco estroma y mucho músculo liso con fibrosis secundaria.

- La capacidad invasiva parece depender más de la proliferación de músculo liso inducido por células endometriósicas que a la invasión de las células endometriales ectópicas.

1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.

4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA (II)¹⁻⁴

- DOS HIPÓTESIS:

2.- Evolución de endometriosis peritoneal en fondo de saco de Douglas e infiltración secundaria: Lo apoya:

- Es habitual hallar diferentes formas de la enfermedad: 93.5% tienen las tres formas de endometriosis. Sólo el 6.5% tiene endometriosis profunda aislada.
- Parece un crecimiento peritoneal hacia el TRV y no viceversa.
- No obstante....

- La endometriosis profunda tiene fibras de músculo liso y la peritoneal no tiene.



- Hipótesis: La endometriosis peritoneal podría inducir la metaplasia del tejido circundante.



¿?

- 1.- Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.
- 2.- Bulun SE. *NEJM*, 2009.
- 3.- Vigano P, et al. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol*, 2004.
- 4.- Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA (III)¹⁻⁴

- DOS HIPÓTESIS:

2.- Evolución de endometriosis peritoneal en fondo de saco de Douglas e infiltración secundaria: Lo apoya:

- Es habitual hallar diferentes formas de la enfermedad: 93.5% tienen las tres formas de endometriosis. Sólo el 6.5% tiene endometriosis profunda aislada.

- Parece un crecimiento peritoneal hacia el TRV y no viceversa.

- No obstante....

- La endometriosis profunda tiene fibras de músculo liso y la peritoneal no tiene.

- Hipótesis: La endometriosis peritoneal podría inducir la metaplasia del tejido circundante.



¿Podría haber etiopatogenias diferentes en la misma enfermedad?

1.-Burney R, et al. *Fertil Steril*, 2012.

2.-Bulun SE. *NEJM*, 2009.

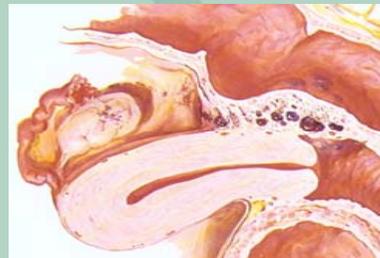
3.-Vigano P, et al. *Best Practice Res Clinic Obstet Gynecol*, 2004.

4.-Carvalho L, et al. *J Min Inv Gynecol*, 2011.



¿ ETIOPATOGENIA DE LOS SÍNTOMAS DE LA ENDOMETRIOSIS ?

- 1) DOLOR.**
- 2) ESTERILIDAD.**





ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS - DOLOR (I)¹⁻²

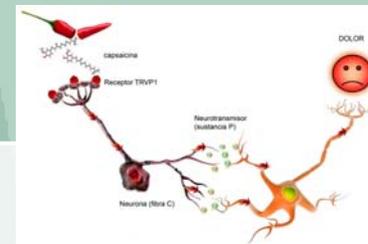
- Primera causa de dolor pélvico crónico.
- Diferentes tipos de dolor según la localización.
- Más intensidad en la endometriosis profunda.



ETIOPATOGENIA DEL DOLOR EN ENDOMETRIOSIS

1.- NOCICEPTORES VISCERALES: En pacientes con endometriosis:

- Hay más nociceptores uterinos:
 - Tienen fibras nerviosas desmielinizadas en la capa funcional del endometrio.
- Los nociceptores invaden las lesiones peritoneales y también están presentes en los endometriomas ováricos.
- Se han hallado niveles más elevados de factor de crecimiento neural en tejido endometriósico como favorecedor de estos hallazgos.



1.-Evans S, et al. Pain, 2007.
2.-Bulun SE. NEJM, 2009.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS - DOLOR (II)¹⁻²

ETIOPATOGENIA DEL DOLOR EN ENDOMETRIOSIS

2.- FACTORES INFLAMATORIOS E INMUNES EN EL DOLOR POR ENDOMETRIOSIS:

- Hay un aumento de citoquinas proinflamatorias en sangre, líquido peritoneal, endometrio sano y tejido endometriósico (IL-8, IL-6, TNF, etc).



- Aumento de células inflamatorias (mastocitos y macrófagos).



- Contribuye a la persistencia del dolor neuropático (por eso los AINES actúan parcialmente).



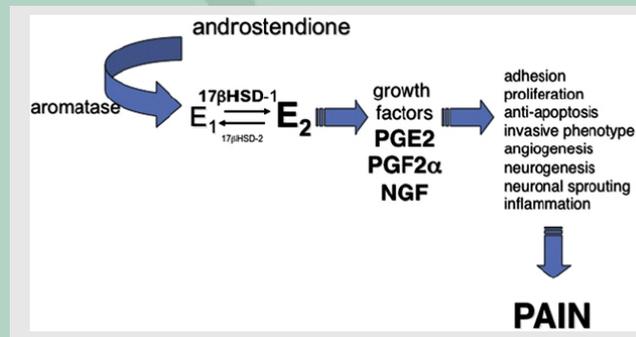
1.-Evans S, et al. Pain, 2007.
2.-Bulun SE. NEJM, 2009.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS - DOLOR (III)¹⁻²

3.- ROL DE LAS HORMONAS EN EL DOLOR:

- Los estrógenos no actúan directamente sobre nociceptores: ¿porqué mejora el dolor la supresión hormonal?
- Estrógenos aumentan la producción de prostaglandinas y la inflamación favorece el dolor.
- Estrógenos aumentan los niveles de NGF que sí aumenta los niveles de nociceptores y también produce dolor por otros mecanismos.



1.-Evans S, et al. Pain, 2007.
2.-Bulun SE. NEJM, 2009.



ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOSIS - DOLOR (IV)¹⁻²

ETIOPATOGENIA DEL DOLOR EN ENDOMETRIOSIS

4.- ROL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL DOLOR:

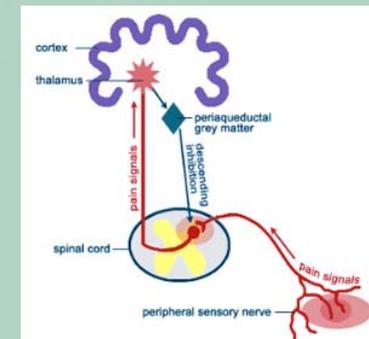
- Estímulo nociceptivo persistente del tejido endometriósico.



- FENÓMENO DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL



- Hiperexcitabilidad del SNC (neuronas del cuerno dorsal medular que inervan las vísceras y tejidos somáticos tiene un incremento de respuesta). Papel importante en el dolor neuropático.

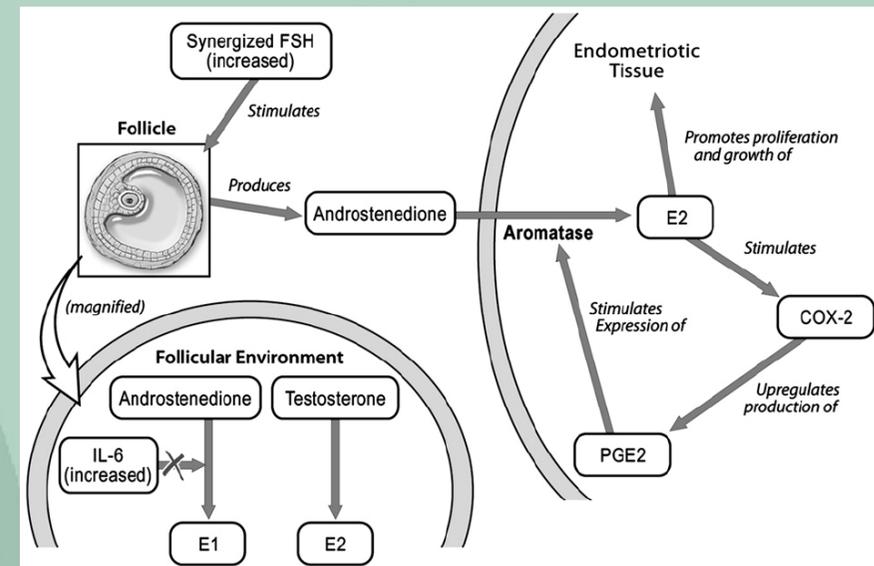
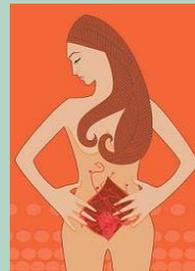


1.-Evans S, et al. Pain, 2007.
2.-Bulun SE. NEJM, 2009.



ETIOPATOGENIA DE LA ESTERILIDAD EN ENDOMETRIOSIS¹⁻²

- Efectos negativos sobre:
 - Función tubárica: alteración fertilización.
 - Función ovárica: pobre calidad oocitaria.
 - Receptividad uterina: alteración implantación.
- Numerosos mecanismos implicados:
 - Alteración del ambiente hormonal en el folículo y el peritoneo.
 - Foliculogénesis anormal.
 - Incremento del estrés oxidativo.
 - Alteración de la función inmune.
 - Baja receptividad endometrial.



1.-Burney RO, et al. *Fertil Steril*, 2012.
2.-Gupta S, et al. *Fertil Steril*, 2008.



¿ LOS ENDOMETRIOMAS OVÁRICOS AUMENTAN EL RIESGO DE DE TENER CANCER DE OVARIO?

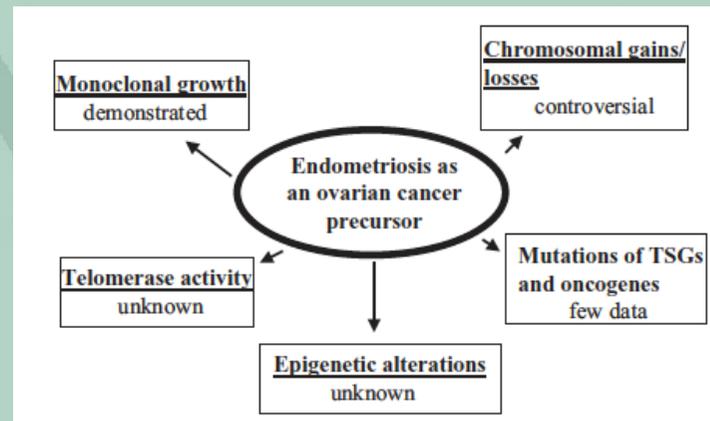
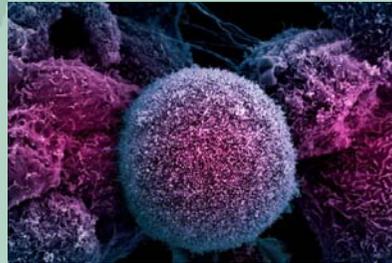
- **TEJIDO ENDOMETRIAL ES CAPAZ DE :**
 - **Sobrevivir.**
 - **Adherirse.**
 - **Proliferar.**
 - **Invadir.**
 - **Vascularizarse.**

¿HAY QUE CONSIDERAR LA ENDOMETRIOSIS UNA LESIÓN PREMALIGNA?



RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO EN ENDOMETRIOSIS¹⁻²

- Mayor riesgo de cáncer de ovario de subtipos histológicos poco frecuentes:
 - Carcinoma de células claras.
 - Carcinoma endometriode.
- Riesgo acumulado/ vida similar:
 - Población general: riesgo acumulado: 1%.
 - Endometriosis ovárica: 1.5% (98.5% riesgo/vida de no tener cáncer de ovario).
- Aún pocos estudios moleculares / genéticos:
 - Mutaciones celulares diferentes en pacientes con endometriosis o cáncer de ovario.



1.-Somigliana E, et al. *Gynecol Oncol*, 2006.
2.-Vigano P, et al. *Hum Reprod Update*, 2006.



RIESGO DE CANCER DE OVARIO EN ENDOMETRIOSIS¹⁻²

- **Mayor riesgo de cáncer de ovario de subtipos histológicos poco frecuentes:**
 - Carcinoma de células claras.
 - Carcinoma endometriode.
- **Riesgo acumulado/ vida similar:**
 - Población general: riesgo acumulado: 1%.
 - Endometriosis ovárica: 1.5% (98.5% riesgo/vida de no tener cancer de ovario).
- **Aún pocos estudios moleculares / genéticos:**
 - Mutaciones celulares diferentes en pacientes con endometriosis o cáncer de ovario.

**La endometriosis NO se considera
una condición preneoplásica**

- Alta incidencia de endometriosis y muy baja de cáncer de ovario.

1.-Somigliana E, et al. *Gynecol Oncol*, 2006.
2.-Vigano P, et al. *Hum Reprod Update*, 2006.



CONCLUSIONES

- Hay tres tipos de endometriosis que a menudo se hallan en la misma paciente de forma multifocal.
- Etiología poligénica y multifactorial.
- Hay 6 teorías que intentan explicar el origen de la endometriosis.
- Requiere factores moleculares que favorezcan la supervivencia, adhesión, proliferación, invasión y vascularización de las células endometriales.
- El dolor de la endometriosis se produce por estímulo de nociceptores pero también por el fenómeno de sensibilización central.
- La endometriosis afecta la fertilidad por múltiples mecanismos con afectación tubárica, ovárica y de la receptividad uterina.
- La endometriosis no se considera una condición preneoplásica.

