



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Aquesta obra està subjecta a una
licència Creative Commons

TREBALL FINAL DE GRAU

GRAU EN FARMÀCIA

POSEM LLUM A L'ENDOMETRIOSI

QUERALT SAULA MASNOU

Àmbit principal: **Fisiologia i Fisiopatologia**

Àmbits secundaris: **Farmacologia i Terapèutica, Salut Pública**

Departament: **Bioquímica i Fisiologia**

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, juny 2024



“Em sentia com si hi hagués alguna cosa lletja a no haver insistit més per protegir-me, a haver pensat que clarament no passava res, que per a mi era normal patir tant dolor. Era fastigós, com si m’ho hagués fet jo mateixa.”

-Llegiu atentament aquest prospecte, Karen Havelin

*Agraeixo a totes les participants d'aquest treball per haver aportat el
seu granet de sorra,
a la Blanca i a la Núria pel seu temps i dedicació,
i a la gent que més estimo pel seu suport.*

ABREVIATURES

AINEs: Antiinflamatoris no esteroidals

ASRM: Societat Americana de Medicina Reproductiva

BPA: Bisfenol A

COX-2: Ciclooxygenasa-2

DIE: Endometriosi infiltrant profunda

DIU: Dispositiu intrauterí

DNA: Àcid desoxiribonucleic

EFI: Índex de fertilitat en endometriosi

FSH: Hormona fol·liculoestimulant

GnRH: Hormona alliberadora de gonadotropina

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat

HSD17B2: 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipus 2

IL-6: Interleucina-6

IUI: Injecció intrauterina

IVF: Fertilització *in vitro*

LH: Hormona luteïnant

LDL: Lipoproteïnes de baixa densitat

MAPK: Proteïna quinasa activada per mitògens

NFκB: Factor de Transcripció Nuclear Kappa B

NK: *Natural killer*

OMA: Endometriomes ovàrics

PI3K: Fosfoinositol 3-quinasa

ROS: Espècie reactiva d'oxigen

SUP: Lesions peritoneals superficials

TPM: Trencament prematur de membranes

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

VEGF: Factor de creixement de l'endoteli vascular.

RESUM: POSEM LLUM A L'ENDOMETRIOSI

L'endometriosi és una malaltia ginecològica en la qual apareix teixit endometrial en localitzacions anòmales, aquest fet genera un ambient inflamatori tant dins com fora de l'úter que provoca dolors pelvians molt intensos durant la menstruació. En aquest treball es presenta la fisiopatologia, el diagnòstic, el tractament i el pronòstic de l'endometriosi per tal d'entendre la malaltia en profunditat i analitzar el perquè el seu període diagnòstic es pot allargar uns 10 anys. Per fer-ho s'ha dut a terme una recerca bibliogràfica d'articles científics, una enquesta per determinar el grau de coneixement de les persones menstruants sobre la menstruació i les seves alteracions, i una entrevista a una ginecòloga especialista per conèixer l'endometriosi des d'una perspectiva mèdica actualitzada. L'endometriosi és una malaltia crònica d'etiologia desconeguda i sense tractament curatiu. Existeixen diferents graus i tipologies de l'endometriosi, depenent del cas és capaç d'afectar la fertilitat de les pacients, a més de tenir un impacte en la seva sexualitat i el seu estil de vida en general. Aquest estudi conclou que per tal que l'endometriosi deixi de ser una malaltia infradiagnosticada cal més recerca científica centrada en la seva etiologia i fisiopatologia, divulgació a la població general sobre què és i com es presenta la malaltia i polítiques sociosanitàries que accelerin el procés diagnòstic i millorin l'atenció mèdica de les pacients.

Paraules clau: endometriosi, menstruació, diagnòstic, ginecòleg, divulgació.

ABSTRACT: SHEDDING LIGHT ON ENDOMETRIOSIS

Endometriosis is a gynaecological disease in which endometrial tissue appears in foreign locations, this creates an inflammatory environment both inside and outside the uterus that originates intense pelvic pain during menstruation. This paper presents endometriosis through its physiopathology, diagnosis, treatment and prognosis in order to understand the disease with depth and analyse why its diagnosis period can be extended up to 10 years. To do so a bibliographic research of scientific articles has been conducted, followed by a survey to establish the knowledge of menstruating people about menses and its alterations, as well as an interview with a specialized gynaecologist with the purpose of inquiring an up-to-date medical perspective about endometriosis. Endometriosis is a chronic disease with an unknown etiology and without a healing treatment, there are different grades and typologies of endometriosis, depending on the case it is able to affect the patient's fertility along with its sexuality and overall lifestyle. This study concludes that for endometriosis to cease to be an under-diagnosed disease it is necessary to have more scientific research regarding its etiology and physiopathology, a greater dissemination to the general population about what it is and how does the illness present itself and socio-sanitary policies that accelerate the diagnosis process and enhance the medical attention to the patients.

Keywords: endometriosis, menstruation, diagnosis, gynaecologist, dissemination.

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

Aquest treball integra els àmbits d'estudi de "Fisiologia i Fisiopatologia", "Farmacologia i Terapèutica" i "Salut Pública" per tal d'explicar l'endometriosi d'una manera completa, incidint en els aspectes que s'han considerat més rellevants.

S'estudia la **fisiologia** de la menstruació per poder comprendre millor la **fisiopatologia** de l'endometriosi, des de la seva possible etiologia, les característiques de la malaltia, els canvis fisiològics que comporta, la seva simptomatologia, la classificació que s'utilitza i les possibles conseqüències lligades amb la malaltia. També s'ha emprat una mirada microscòpica per entendre els canvis genètics, morfològics i funcionals que pateixen les cèl·lules endometrials uterines per tal de tornar-se patològiques, a més d'explicar com es desenvolupa l'ambient inflamatori que agreuja la simptomatologia.

El treball inclou també un enfocament en **farmacologia i terapèutica** en el qual es tracten els diferents tipus de teràpies mèdiques disponibles actualment per a pal·liar l'endometriosi, tant de caràcter quirúrgic com farmacològic, però centrant-se en les opcions farmacològiques actuals i els possibles tractaments del futur, abordant el seu mecanisme d'acció, les seves indicacions i quins són els avantatges i desavantatges de cada medicament.

Per completar l'estudi també s'ha tingut en compte l'endometriosi com a problema de **salut pública**, s'ha investigat com aquesta malaltia condiona la vida de les pacients i quines conseqüències de salut van lligades a tenir endometriosi. A més, s'ha fet un estudi poblacional per valorar quin coneixement tenen les persones menstruants sobre els símptomes de la menstruació, les alteracions menstruals i sobre la seva educació menstrual en general. Gràcies a la incorporació d'aquests aspectes el treball ha assolit una visió sociosanitària, la qual s'ha considerat valuosa a l'hora d'estudiar l'endometriosi.

OBJECTIUS PER AL DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

L'ODS número 3 sobre la salut i benestar busca “garantir una vida sana i promoure el benestar de tots a totes les edats” mitjançant una cobertura sanitària global i l'accés assequible a tractaments mèdics per a tothom. L'endometriosi és una malaltia que afecta la qualitat de vida de les persones afectades, aquest treball té la finalitat de mostrar l'impacte que aquesta malaltia té sobre la salut, a més de quins ajuts i avenços sanitaris aportarien cert benestar a aquestes pacients.

L'ODS número 5 sobre la igualtat de gènere busca “aconseguir la igualtat de gènere i empoderar a totes les dones i nenes” posicionant la igualtat com un dret humà fonamental per tal de construir un món pròsper. L'endometriosi és una patologia que ha patit i continua patint discriminacions de gènere, pel fet que només afecta persones menstruants i que la seva simptomatologia s'ha malinterpretat com a característica de la menstruació. A més és crucial que la igualtat de gènere en malalties ginecològiques sigui garantida per a totes les persones menstruants que surtin del patró de dona-cis i provinents de tot el món, sobretot incidint en els països subdesenvolupats que són els que pateixen més aquestes desigualtats.

ÍNDEX

1	INTRODUCCIÓ.....	1
2	OBJECTIUS	3
3	MATERIALS I MÈTODES	3
4	RESULTATS I DISCUSSIÓ	4
4.1	EL CICLE MENSTRUAL.....	4
4.2	ETIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA DE L'ENDOMETRIOSI	5
4.3	MANIFESTACIONS CLÍNIQUES.....	9
4.4	TIPUS I CLASSIFICACIÓ DE L'ENDOMETRIOSI	10
4.5	DIAGNÒSTIC DE L'ENDOMETRIOSI.....	12
4.6	TRACTAMENT DE L'ENDOMETRIOSI	13
4.6.1	Tractament farmacològic	13
4.6.2	Tractament quirúrgic.....	16
4.6.3	Noves opcions de tractament no farmacològic.....	16
4.7	INFERTILITAT ASSOCIADA A L'ENDOMETRIOSI	17
4.8	L'ENDOMETRIOSI COM A PROBLEMA DE SALUT PÚBLICA	18
4.9	ENQUESTA POBLACIONAL	20
4.10	ENTREVISTA	25
5	CONCLUSIONS	29
6	BIBLIOGRAFIA.....	31
	ANNEX: PLANTILLA ENQUESTA	35

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1: Representació dels canvis hormonal, fol·liculars i endometrials característics de cada fase del cicle menstrual.	5
Figura 2: Localitzacions comunes de fragments d'endometri a la zona abdominal i pelviana	6
Figura 3: Representació gràfica de la menstruació retrògrada	6
Figura 4: Representació gràfica dels mecanismes desencadenants de la resistència a la progesterona	9
Figura 5: Representació gràfica dels tipus d'endometriosi i de l'adenomiosi	11
Figura 6: Representacions gràfiques dels estadis de l'endometriosi segons la Societat Americana de Medicina Reproductiva, depenent de la localització i la mida dels implants endomètrics.....	12
Figura 7: Mecanisme d'acció dels diferents fàrmacs utilitzats pel tractament de l'endometriosi.....	15
Figura 8: Gràfica que relaciona la puntuació total de l'índex de fertilitat en endometriosi amb la probabilitat d'embaràs i com aquesta probabilitat varia al llarg del temps.....	18

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1: Classificació de l'endometriosi per estadis.	11
---	----

ÍNDIX DE GRÀFIQUES

Gràfica 1: Percentatges d'enquestades segons cada grup d'edat.....	20
Gràfica 2: Proporció en percentatge de les manifestacions clíniques menstruals de les enquestades	21
Gràfica 3: Relació de les manifestacions clíniques menstruals de les enquestades amb si creuen que són normals o no (expressat en percentatge).....	21
Gràfica 4: Percentatge de les patologies o alteracions menstruals que pateixen les enquestades	22
Gràfica 5: Proporció en percentatge del diagnòstic de les enquestades amb dolors intensos incapacitants	23
Gràfica 6: Relació de si les enquestades amb dolors intensos i sense diagnòstic han anat o no al ginecòleg (expressat en percentatge)	23
Gràfica 7: Percentatge d'enquestades segons si coneixen, han escoltat a parlar o no tenen coneixement de l'endometriosi	24
Gràfica 8: Proporció en percentatges de les respostes sobre educació menstrual	24

1 INTRODUCCIÓ

Fins fa poc l'endometriosi era una malaltia totalment desconeguda, la majoria de les pacients diagnosticades amb endometriosi sentien per primera vegada el nom de la patologia a la mateixa consulta ginecològica, tornaven a casa amb un diagnòstic inesperat i molts dubtes sobre com es plantejaria el seu dia a dia amb la malaltia i si seria possible una vida fèrtil i sana. La gran paradoxa és que l'endometriosi no és una malaltia rara, afecta un 10% de les persones menstruants (uns 2 milions de persones a Espanya) (1).

Els primers estudis sobre l'endometriosi es van publicar a mitjans del segle passat, a principis del segle XXI es va superar la xifra de 500 articles científics anuals sobre l'endometriosi i actualment ens apropem als 1500 anuals (2). Aquest passat desembre del 2023, l'endometriosi va formar part de la Marató de TV3 sota l'edició "Salut sexual i reproductiva", el que segurament suposarà un gran avenç científic en un futur però sobretot una divulgació mediàtica sense precedents en el camp de les malalties ginecològiques. Afortunadament, l'endometriosi va guanyant camí i comença a parlar-se fora dels cercles mèdics i acadèmics.

Malgrat els avenços, l'endometriosi no té una etiologia coneguda (existeixen diverses teories que podrien explicar el seu origen, però cap d'elles avalada totalment) i, en conseqüència, la seva fisiopatologia tampoc està molt ben descrita, el que acaba desencadenant en un tractament simptomatològic, segons la patologia de la pacient, que no pot abastar la causa de la patologia pel simple fet que no es coneix. Avui en dia l'endometriosi és una malaltia crònica sense cura, amb tendència a recidives si s'atura el tractament, de caràcter benigne, però que afecta de moltes maneres la salut física, mental i la qualitat de vida de les pacients (2).

L'endometriosi és una malaltia de diagnòstic tardà, sol debutar entre l'adolescència i els 20-30 anys i es triga una mitjana de deu anys en arribar al seu diagnòstic, ja que pot ser asimptomàtica o perquè els seus símptomes es poden considerar "normals" durant el cicle menstrual, el que retarda el diagnòstic amb certesa. Moltes pacients són diagnosticades amb endometriosi degut a un llarg període d'infertilitat (entre un 25 i un 50% de les dones amb infertilitat tenen endometriosi), el qual les fa indagar en quin podria ser el problema (3). Tampoc és estrany que la simptomatologia acabi portant aquestes pacients a urgències mèdiques a causa de la seva gravetat, buscant algun tipus d'explicació i alleujament a un dolor pelvià que pot arribar a ser incapacitant. Com pot ser que una patologia que arribi a ser tant inhabilitant sigui tan invisible tant per les pacients com pels professionals mèdics? (4)

La resposta a aquesta qüestió té implicacions tant mèdiques com sociològiques, tot i que l'endometriosi és vista com una "malaltia recent" existeixen descripcions de metges de l'antiga Grècia que encaixen amb les de la malaltia, històries clíniques de

dones valorades com a “histèriques” que acabaven tancades en centres psiquiàtrics (5). I és que el dolor menstrual s’ha considerat, durant gran part de la història, una idea femenina basada en l’exageració que no tenia cabuda en els estàndards de dolor masculins; en conseqüència, les persones menstruants han menyspreat un patiment recurrent, assumint que és normal que formi part del seu dia a dia (6).

Així doncs, l’objectiu d’aquest treball és contribuir en la divulgació de l’endometriosi, analitzar la situació actual en la qual es troba en termes d’actualitat científica i mèdica, fer una valoració de quin és el nivell de coneixença de la població general i saber com s’està marcant el camí per assegurar un futur en què l’endometriosi no sigui una malaltia desconeguda sinó una malaltia capaç de ser ben diagnosticada, tractada i amb el suport sociosanitari necessari.

2 OBJECTIUS

L'objectiu general plantejat en aquest treball és: *“fer un recull i analitzar l'evidència científica existent fins al moment sobre l'endometriosi i establir si una major divulgació, investigació i coneixement mèdic sobre l'endometriosi aconseguiria escurçar el període diagnòstic de la malaltia”*.

Per resoldre aquest objectiu general, aquest treball s'ha centrat en els següents **objectius específics**:

- Descriure què se'n sap fins ara de l'endometriosi respecte a la seva etiologia, fisiopatologia, simptomatologia i tractament.
- Conèixer el procés diagnòstic de l'endometriosi des del punt de vista mèdic, esbrinar quin és l'algoritme d'acció actual davant d'una pacient que sospita tenir un trastorn menstrual com és l'endometriosi i com se l'acompanya durant aquest procés.
- Identificar com afecta l'endometriosi en la qualitat de vida de les pacients i quines implicacions sociològiques té la malaltia.
- Estudiar quin és el coneixement de les persones menstruants sobre l'endometriosi i el cicle menstrual en general.
- Comptar amb la perspectiva d'un/a ginecòleg/a especialista en endometriosi per tal de saber quina és la pràctica mèdica habitual i quin pronòstic poden esperar les pacients avui en dia.

3 MATERIALS I MÈTODES

Aquest treball s'ha elaborat a través d'una **recerca bibliogràfica** d'articles i revisions científiques, mitjançant la base de dades PubMed, i llibres en línia sobre fisiologia humana, gràcies a l'oferta del Cercabib de la UB, des del 25 de gener fins el 3 de maig.

A Pubmed s'han utilitzat les següents paraules claus per tal de trobar el contingut d'interès: [endometriosis], [endometriosis] AND [physiopatology], [endometriosis] AND [etiology], [endometriosis] AND [treatment], [endometriosis] AND [diagnostic], [endometriosis] AND [classification], [endometriosis] AND [public health], [endometriosis] AND [infertility], [menstrual cycle]. La cerca s'ha filtrat per articles escrits els últims catorze anys (2010-2024) tot i que també s'han citat articles més antics que s'han anat trobant referenciats en articles de revisió. També es citen algunes notícies que s'han considerat rellevants per al tema en qüestió.

L'enquesta poblacional es va elaborar en format formulari de Google (Annex) i es va distribuir a població femenina del meu entorn (província de Barcelona). Per últim, també es pot trobar una entrevista a la ginecòloga Núria Barbany, especialista en

endometriosi de la clínica Dexeus Mujer de l'Hospital Universitari Dexeus de Barcelona.

4 RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1 EL CICLE MENSTRUAL

El cicle menstrual prepara mensualment el cos femení per a assolir un embaràs mitjançant la fecundació d'un òvul amb un espermatozoide, en el cas que aquest esdeveniment no es produeixi, el següent cicle s'inicia amb un període de sagnat que anomenem menstruació. Per tant, el cicle menstrual comprèn des del primer dia de la menstruació d'un cicle fins al primer dia de la menstruació del pròxim cicle. La mitjana de duració són 28 dies, que pot anar des dels 25 fins als 30 dies. Durant l'etapa reproductiva, les persones menstruants tindran la menstruació, de manera fisiològica, des de la menarquia, que és la primera menstruació que s'experimenta en edats primerenques de l'adolescència, fins a la menopausa que comportarà el punt final dels cicles menstruals vitals, entre els 40 i 50 anys d'edat (7).

Fase fol·licular: aquest període també es coneix com a fase proliferativa o proovulatòria. S'inicia el primer dia del cicle i acaba quan comença l'ovulació. La fase fol·licular s'estimula per la secreció de FSH (Hormona fol·liculoestimulant) per part de la hipòfisi, la qual promou el desenvolupament progressiu dels fol·licles primaris fins a fol·licles madurs (cada fol·licle conté un oòcit que també anirà madurant) dins els ovaris. Durant la fase menstrual (fase secretora) s'observen nivells baixos tant d'estrògens com de progesterona, a mesura que s'atura el sagnat i avança la fase fol·licular, els fol·licles comencen a sintetitzar estrògens, els quals inhibeixen la secreció de FSH i també comencen a pujar els nivells d'LH (Hormona luteïtzant). Inicialment, l'endometri es desprèn per donar lloc a la menstruació però un cop finalitzada -i gràcies a l'increment d'estrògens- comença a créixer un altre cop i el moc cervical es torna més fluid (8).

Ovulació: aquesta fase correspon aproximadament al dia 14 del cicle (segons la durada del cicle menstrual) i es produeix 24 hores després del pic d'LH, el qual estimula l'alliberació de l'ovari del fol·licle madur -fol·licle dominant-. Un cop alliberat aquest viatja per les trompes de Fal·lopi fins a arribar a l'úter, on podrà ser fecundat per l'espermatozoide (8,9).

Fase lútea: aquesta també s'anomena fase secretora o post ovulatòria. Comprèn des del dia 15 del cicle fins a l'inici de la menstruació (dia 28) i es caracteritza per observar-se nivells baixos d'LH i FSH, aquesta davallada causa que el fol·licle que ha alliberat l'òvul es transformi en un cos luti, el qual secreta estrogen i progesterona. En el cas que l'òvul no s'hagi fecundat, el cos luti acaba desapareixent al cap d'aproximadament

10 dies. D'aquesta manera, la producció d'hormones femenines (estrogen i progesterona) disminueix de manera gradual, cosa que implicarà la finalització d'aquest cicle i l'inici del següent mitjançant la fase secretora de la menstruació (8).

Durant la menstruació hi ha nivells baixos de progesterona, la qual cosa permet l'alliberació del Factor de Transcripció Nuclear Kappa B (NFκB) el qual estimula l'expressió de mediadors inflamatoris (com citocines i interleucines) que recluten les cèl·lules inflamatòries (neutròfils i macròfags) que desencadenaran una cascada inflamatòria que permet el desprendiment de l'endometri. Aquest entorn inflamatori explica el dolor pelvià que pot causar la menstruació. Al final de la fase secretora comença un període reparador on seran necessaris mediadors antiinflamatoris com glucocorticoides o mediadors lipídics per tal de tornar a formar l'endometri que s'ha perdut (10).

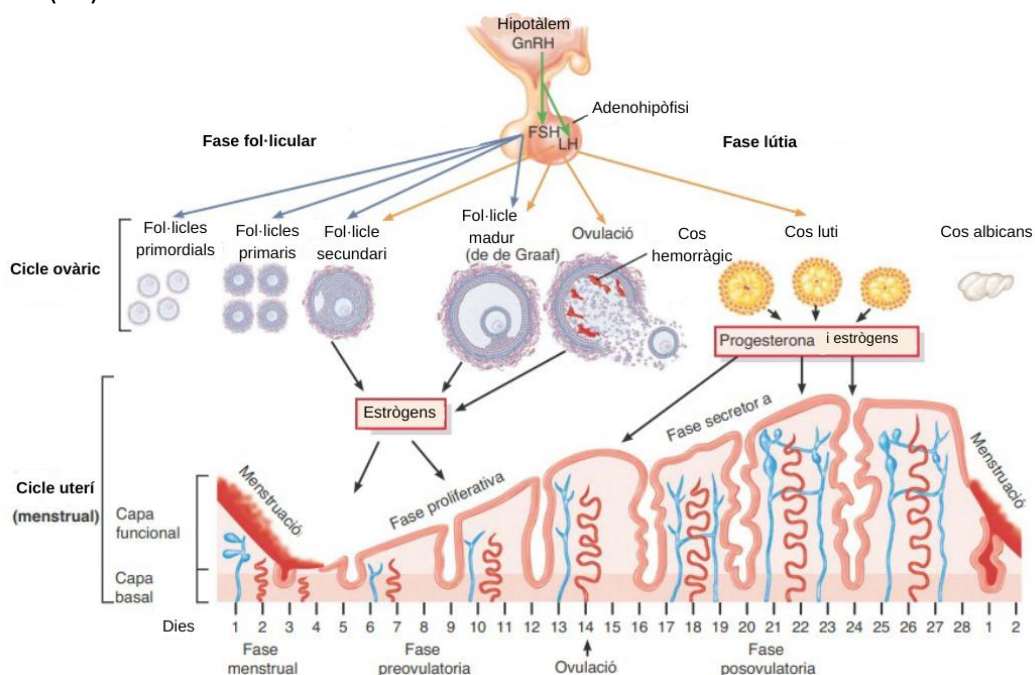


Figura 1: Representació dels canvis hormonals, fol·liculars i endometrials característics de cada fase del cicle menstrual. Modificada de (9)

4.2 ETIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA DE L'ENDOMETRIOSI

L'endometriosi és una malaltia inflamatòria, ginecològica, benigne i crònica, estrogen-dependent i caracteritzada per l'aparició d'endometri propi de l'úter fora d'aquest ja sigui al peritoneu pelvià, als ovaris, al septe rectovaginal (Fig. 2) o en alguns casos estranys també s'ha trobat endometri al pericardi, a la pleura i fins i tot al cervell. La seva prevalença és del 6-10% de la població menstruant (11,12).

Existeixen diverses teories etiològiques per l'endometriosi, les que postulen que els fragments d'endometri anòmals provenen de l'úter i les que proposen que provenen d'altres òrgans diferents de l'úter (13). A part de la qüestió respecte a la provenència dels fragments endometrials, també és motiu de debat si l'origen de la patologia es

podria relacionar amb l'exposició a disruptors endocrins (com metalls pesants, plaguicides, BPA...) o a estrògens -endògens o exògens-(13).

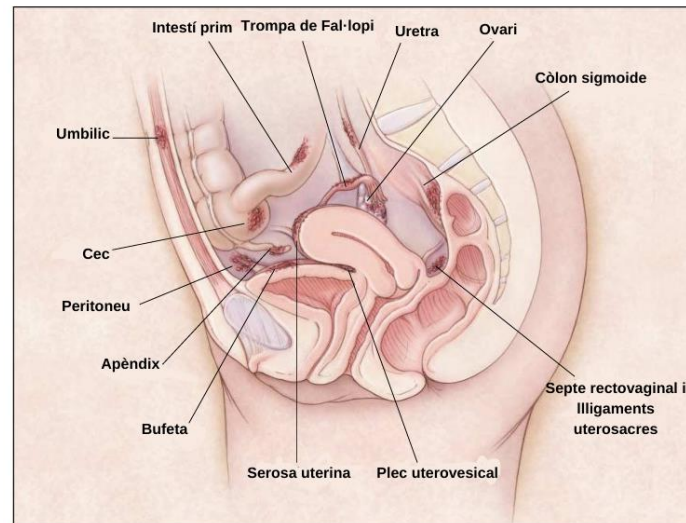


Figura 2: Localitzacions comunes de fragments d'endometri a la zona abdominal i pelviana. Modificada de (12)

Malgrat la gran varietat de possibles causes, la teoria més acceptada és la que descriu que l'endometriosis és causada per una menstruació retrògrada que expedeix els fragments d'endometri que es desprenen durant la menstruació -i surten per la vagina en condicions normals- cap a les trompes de Fal·lopi i la cavitat peritoneal (14) (Fig.3), aquests fragments s'implanten en localitzacions anòmales i poden envair teixits veïns. La menstruació retrògrada explica la formació i localització dels fragments endometrials però, per tal que s'estableixi la malaltia també fa falta que aquests no siguin atacats pel sistema immunitari, el qual l'eliminarà, que es puguin adherir a l'epiteli (i l'envaeixin) i que puguin créixer i sobreviure on s'implanten. Per tant, es podria dir que fa falta certa predisposició sigui hereditària o adquirida i/o un sistema immunitari deficitari perquè la malaltia s'acabin establint. Cal emfatitzar que les possibles causes de l'endometriosis encara s'han d'esclarir i que estan essent investigades actualment (13).

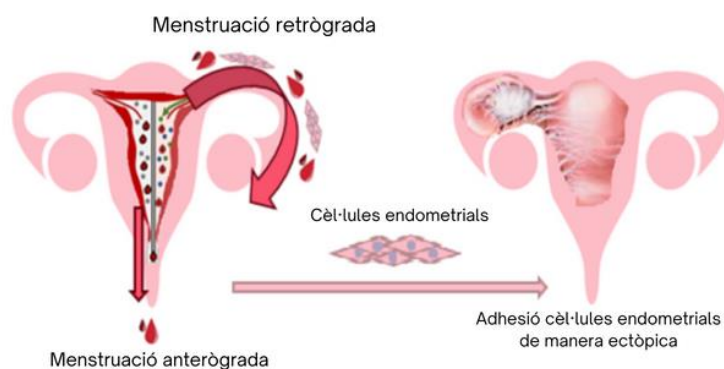


Figura 3: Representació gràfica de la menstruació retrògrada. Modificada de (14)

De moment s'ha postulat que aquesta alteració endometrial podria donar-se més sovint a nivell embrionari en nadons de mares fumadores, que pateixin preeclàmpsia, part prematur o inclús per l'al·letament artificial un cop han nascut. Altres factors de risc que es valoren són: menarquia precoç (abans dels 11 anys), tenir antecedents familiars d'endometriosi, cicles menstruals curts (menys de 27 dies) i ser de raça caucàsica (4,15).

Tot i tenir un aspecte similar, les cèl·lules endometrials eutòciques (de dins de l'úter) de dones amb endometriosi tenen diferències bioquímiques, funcionals i genètiques respecte a les cèl·lules endometrials de dones sense aquesta patologia. A més, en dones amb endometriosi, la supervivència de les cèl·lules endometrials ectòpiques (localitzades fora de l'úter) es podria veure afavorida per certs aspectes diferencials en comparació amb les cèl·lules endometrials eutòciques (16):

- **Expressió gènica:** en un endometri normal, l'expressió gènica varia segons el moment del cicle menstrual en què es trobi, per tal de sintetitzar les proteïnes i hormones necessàries per a cada fase, mentre que l'endometri característic de l'endometriosi té una expressió gènica alterada. En un estudi amb dos grups de dones (amb endometriosi i sense) es va observar que durant la fase lútea 6 gens estaven sobrerregulats en el grup de dones amb endometriosi, aquests pertanyen a dues vies de senyalització anomenades Ras/Raf/MAPK (MAPK: proteïna quinasa activada per mitògens), encarregada de transmetre les senyals extracel·lulars cap al nucli cel·lular i activar gens que promouen el creixement, la divisió i la diferenciació cel·lular; i PI3K (fosfoinositol 3-quinasa), la qual transmet senyals cel·lulars que controlen la divisió i supervivència cel·lular. Per tant, alteracions en aquestes vies impliquen canvis en el creixement, proliferació, diferenciació, supervivència, adhesió i mobilitat cel·lular, funcions necessàries per al creixement de l'endometri (17).
- **Marcadors inflamatoris:** el teixit endometrial està associat a inflamació, a causa d'un augment de la producció de prostaglandines, metal·loproteïnases, citocines, com el TNF- α (factor de necrosis tumoral) i la IL-6 (interleucina-6), i quimiocines. Alts nivells de citocines promouen l'adhesió del teixit endometrial a superfícies peritoneals, i les metal·loproteïnases proteolítiques ajuden a la implantació d'aquests fragments un cop estan adherits. L'ambient inflamatori atrau granulòcits, cèl·lules *natural killer* i macròfags que agreujaran encara més la situació, aquesta inflamació té una regulació per retroalimentació positiva que promou l'establiment de la inflamació com a crònica. El teixit endometriòtic altera la resposta immunitària i inflamatòria, l'angiogènesi i l'apoptosi per tal de sobreviure, gràcies a l'ajut dels estrògens, la progesterona i les prostaglandines. En el teixit endometrial de pacients sense patologia, l'enzim ciclooxygenasa-2 (productor de prostaglandines) té una activitat baixa i

no es sintetitzen estrògens, ja que no hi ha presència d'aromatasa (enzim necessari per a la seva síntesi); en canvi, en el teixit endometrial eutòpic de pacients amb endometriosi, l'activitat de la COX-2 augmenta i hi ha presència d'aromatasa, en el teixit endometrial ectòpic d'aquestes pacients s'observa encara més activitat de la COX-2 i l'aromatasa, per tant, hi ha alts nivells de prostaglandines i estrògens, els quals estan clarament implicats en la simptomatologia com poden ser els dolors pelvians intensos -que poden esdevenir crònics- (18).

- **Regulació hormonal:** està clar que les hormones sexuals juguen un paper indispensable en el cicle menstrual i en conseqüència en l'endometriosi. Aquelles amb endometriosi que tenen un cicle regular senten que els seus signes i símptomes s'agreugen durant l'ovulació, moment en el qual hi ha un pic d'estrògens, els quals estimulen el creixement de l'endometri. El paper de la progesterona en l'endometriosi no està tan clar, en condicions normals la progesterona s'encarrega -entre altres funcions- de la proliferació de les cèl·lules de l'estroma de l'endometri durant la fase lútea. A més a més, s'ha vist que els fragments endometrials generats per la malaltia produeixen molta més progesterona que el teixit endometrial normal i tenen menys receptors per aquesta hormona, suggerint una resistència a la progesterona. La progesterona té un efecte antiestrogènic, transforma l'estradiol en la seva forma menys activa (l'estrona), la unió de la progesterona al seu receptor indueix la formació d'àcid retinoic el qual augmenta la producció de l'enzim necessari (l'HSD17B2) per la transformació de l'estradiol en estrona. Per tant, si en els fragments endomètrics hi ha menys receptors de progesterona, s'inactivarà menys estradiol, promovent alts nivells d'estrògens actius(18)(Fig 4).
- **Angiogènesi:** per tal que els fragments d'endometri puguin sobreviure un cop implantats en les zones fora de l'úter és necessari establir una angiogènesi (formació de nous vasos sanguinis), el que s'ha vist és que aquesta capacitat d'angiogènesi s'estableix inicialment en el teixit endometrial eutòpic de les pacients amb endometriosi pel fet que ja s'observa un augment de l'expressió d'angiopoetines (proteïnes que participen en el desenvolupament vascular) i de VEGF (Factor de Creixement Endotelial Vascular), en comparació amb el teixit de totes aquelles sense endometriosi (19).
- **Estrès oxidatiu:** l'estrès oxidatiu es desencadena quan l'organisme perd l'equilibri entre les defenses antioxidants i les espècies reactives d'oxigen (ROS). Potser perquè hi ha molta quantitat de ROS o perquè l'acció antioxidant no està sent efectiva. L'estrès oxidatiu participa en el desenvolupament i la progressió de la malaltia, establint aquestes ROS com a marcadors

fisiopatològics que es poden mesurar tant en sèrum, líquid peritoneal, líquid fol·licular i teixit endometrial (sigui eutòpic o ectòpic). Les ROS promouen la proliferació endometrial i també la destrucció dels teixits adjacents als teixits endometriòtics implantats (20).

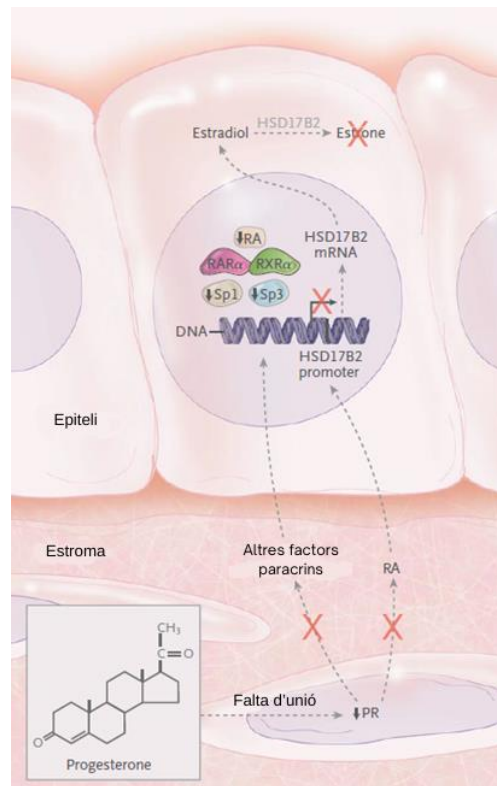


Figura 4: Representació gràfica dels mecanismes desencadenants de la resistència a la progesterona. Modificada de (18)

- **Innervació nerviosa:** els estudis demostren que l'endometri de pacients amb endometriosi està innervat per fibres nervioses (fibres sensorials Aδ i C, adrenèrgiques i colinèrgiques) més denses que les persones menstruants que no tenen la malaltia. A més innervació nerviosa, més transmissió del dolor, fet que també ajudaria a explicar la simptomatologia dolorosa de l'endometriosi (18).

Per tant, en conjunt, els fragments d'endometri generats i implantats en cada cicle menstrual provoquen un dany tissular que el cos intenta reparar produint inflamació, angiogènesi i neurogènesi. Tot això pot acabar transformant el teixit en fibrós al llarg del temps però sense capacitat proliferativa (a diferència del càncer, per exemple) (4).

4.3 MANIFESTACIONS CLÍNiques

Les manifestacions clíniques de l'endometriosi són molt extenses i variables i solen presentar-se per primera vegada abans dels 20 anys. L'ambient inflamatori que es crea

dona lloc als dolors pelvians intensos que pateixen la majoria de les pacients amb endometriosi (4).

Si la inflamació arriba al líquid peritoneal i hi ha una estimulació nerviosa repetida es poden sensibilitzar els nervis perifèrics i centrals, causant un ventall de signes i símptomes crònics: **dolor miofascial** (muscular) que s'origina a partir d'un *trigger point*, aquest produeix un dolor local que es va propagant cap a altres músculs propers (dolor referit a distància) (21); **cistitis intersticial**, la qual provoca dolor a la bufeta, urgència i/o alta freqüència urinària (22); **vulvodínia**, una condició que cursa amb dolor a la vulva -hi ha pacients a les quals els afecta només durant les relacions sexuals i d'altres que en qualsevol situació-, depenent del cas l'etiologia pot ser fisiològica, psicològica o desconeguda (23); **dismenorrea**, que es defineix com a dolor durant la menstruació, però abasta dolor abdominal, vòmits, disquècia (problemes a l'hora de defecar), dolors de cames, mal de cap, dolor a les lumbar, mareig...(24) i **fatiga crònica**.

Tot i la quantitat de símptomes que es poden tenir, el més comú és la dismenorrea, que es pot patir tant abans, durant i fins i tot, després de la menstruació, el dolor s'irradia per la zona pelviana, la zona baixa de l'abdomen, zona lumbar i la zona sacra.

4.4 TIPUS I CLASSIFICACIÓ DE L'ENDOMETRIOSI

Tipus d'endometriosi: es diferencien per la localització dels fragments endometrials. Tot i que aquests tipus són els més comuns es pot trobar teixit endometrial adherit a altres zones de l'organisme.

- **Endometriosi infiltrant profunda (DIE):** el teixit endometrial ectòpic es troba fins a 5 mm per sota del peritoneu i pot infiltrar al múscul del colon, la vagina, el septa rectovaginal, la bufeta o la uretra. És la variant més greu, provoca, entre d'altres, dolor pelvià i disfunció dels músculs del sòl pelvià i extremitats inferiors. Els fragments endomètrics del DIE tendeixen a repartir-se per diferents òrgans, així que es tracta d'una malaltia abdominal-pelviana multifocal. Afecta un 20% de les pacients amb endometriosis (4,15,25).
- **Lesions peritoneals superficials (SUP):** és la variant més lleu de la malaltia, el teixit endometrial s'implanta al peritoneu, afecta entre un 15 i un 50% de les pacients (4).
- **Endometriomes ovàrics (OMA):** es caracteritza per presentar quists que sobresurten de l'endometri ectòpic i creixen al voltant de l'òvul (anomenats endometriomes o "quists de xocolata" atès el seu aspecte marronós). Afecta entre un 2 i un 10% de les pacients d'edat reproductiva, el 50% de les que

tenen endometriosi i presenten infertilitat tenen aquesta tipologia de la malaltia (4,15).

L'**adenomiosi** és una malaltia diferent de l'endometriosi però amb característiques similars. Aquesta es caracteritza per la infiltració del teixit endometrial al miometri (el múscul que envolta la capa externa de l'úter) (4).

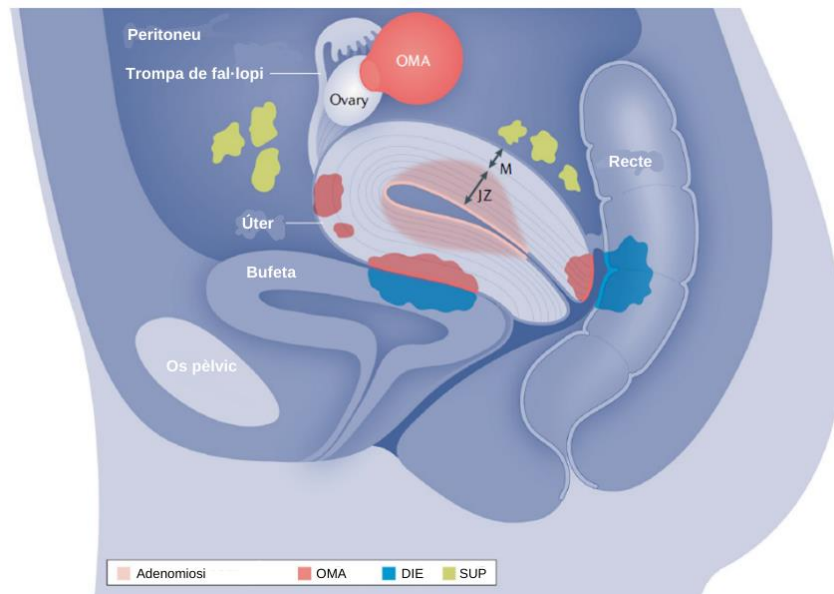


Figura 5: Representació gràfica dels tipus d'endometriosi i de l'adenomiosi. Modificada de (4)

Classificació de l'endometriosi:

La Societat Americana de Medicina Reproductiva (ASRM o ASF) va establir un sistema per classificar l'endometriosi segons l'estadi d'aquesta i així poder valorar objectivament la severitat i el pronòstic de la condició de cada pacient sota unes normes establertes. Actualment, el text vigent és el publicat el 1996 com a revisió de la classificació original (26).

La classificació defineix 4 estadis o graus depenent del nombre de lesions i la profunditat d'infiltració que tenen (Taula 1 i Fig. 6):

Estadi endometriosi	Manifestacions observables
<i>Estadi I (mínim)</i>	Pocs fragments endomètrics superficials implantats
<i>Estadi II (lleu)</i>	Més fragments que l'estadi anterior i més profunds
<i>Estadi III (moderat)</i>	Bastants fragments profunds, quists petits en ovaris i/o presència d'adhesions pel·liculars.
<i>Estadi IV (greu)</i>	Similar a l'estadi III però fragments més grans i en més quantitat.

Taula 1: Classificació de l'endometriosi per estadis. Adaptada de (26)

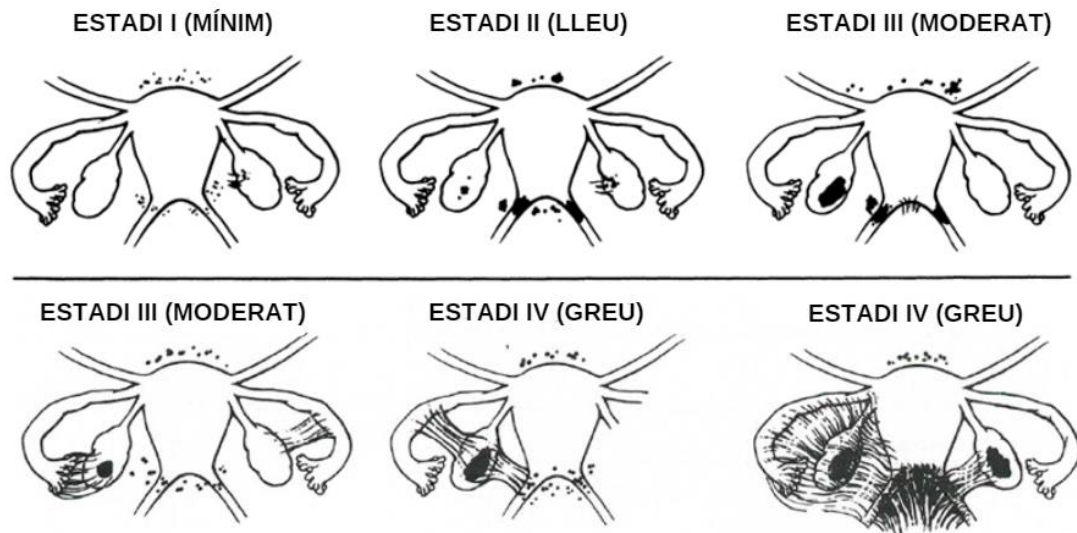


Figura 6: Representacions gràfiques dels estadij de l'endometriosi segons la Societat Americana de Medicina Reproductiva, depenent de la localització i la mida dels implants endomètrics. Modificada de (26)

4.5 DIAGNÒSTIC DE L'ENDOMETRIOSI

El diagnòstic d'aquesta malaltia és complicat per diferents raons, una de les més importants és que el símptoma que sol descriure la pacient és un dolor pelvià intens, condició que pot implicar diferents situacions ginecològiques o no ginecològiques com urinàries o digestives, pot ser que sigui conseqüència d'un dolor crònic com el presentat en una fibromiàlgia o inclús com a seqüela d'un abús sexual. Per tant, la història mèdica de cada pacient tindrà un pes crucial en el diagnòstic (4).

Tot i això, s'hauria de considerar la possibilitat d'endometriosi si es tenen un o més dels següents signes o símptomes: dolor pelvià crònic -amb erupcions cícliques o sense-, dismenorrea incapacitant, dispareúnia profunda (dolor genital persistent abans, durant o després de tenir relacions sexuals), símptomes gastrointestinals cíclics (com la disquècia), símptomes urinaris cíclics (com disúria -molèstia en orinar- o hemàturia -sang a l'orina-) o infertilitat conjuntament amb algun dels símptomes esmentats (27).

Avui en dia no hi ha biomarcadors biològics específics i fiables per al diagnòstic de l'endometriosi, tot i que s'estan investigant. La caracterització d'aquests suposaria un gran avenç i facilitaria el diagnòstic de la malaltia (27).

Si el professional mèdic sospita d'endometriosi, procedeix a una anàlisi per imatge de la zona, mitjançant una ecografia transvaginal o una ressonància magnètica. Aquest procediment pot servir per confirmar l'endometriosi, establir-ne el tipus (en OMA o DIE) o diferenciar-la d'adenomiosi (si és el cas). L'absència de troballes en l'anàlisi per

imatge no descarta del tot l'existència d'endometriosi, ja que el subtipus SUP és difícil de veure amb aquesta metodologia (4,27).

Si les tècniques d'imatge no han confirmat endometriosi, però els símptomes de la pacient ho fan sospitar es pot passar a un diagnòstic per laparoscòpia, un procediment quirúrgic per explorar la zona abdominal i pelviana. Atès el seu caràcter invasiu és l'última opció, però també és la més fiable perquè permet veure clarament si hi ha o no hi ha teixit endometrial ectòpic i també pot servir com a tractament, pel fet que si és possible ja retiren els fragments o quists en aquell mateix moment (apartat 4.6.2) (27).

4.6 TRACTAMENT DE L'ENDOMETRIOSI

Actualment, el tractament de l'endometriosi està enfocat principalment a pal·liar el dolor pelvià perquè encara no existeix un tractament curatiu, depenent de cada pacient es pot seguir la ruta farmacològica, la quirúrgica o una combinació d'ambdues, la decisió dependrà de l'estadi de la malaltia, la voluntat de gestació de la pacient i de la seva edat (28).

4.6.1 Tractament farmacològic

El tractament farmacològic té com a finalitat millorar els símptomes i/o prevenir la reaparició de la malaltia després de la cirurgia. La major part de les vegades és un tractament crònic, ja sigui amb AINEs o hormones, aquest últim essent el més efectiu dels dos i indicat per totes aquelles pacients que no desitgen un embaràs pròxim (28).

Els **antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)** s'utilitzen gràcies al fet que inhibeixen la síntesi de prostaglandines (substàncies implicades en la inflamació). Entre els diferents AINEs a escollir, els estudis actuals no mostren quina és la millor opció dins de la família de fàrmacs, així que l'elecció acaba depenent més de la preferència personal i de la història clínica, ja que cada principi actiu tindrà uns efectes adversos o uns altres depenent de quin s'esculli. Aquests poden ser el risc cardiovascular, la hipertensió o les úlceres gastrointestinals, a causa del seu ús crònic (29).

El segon camí de tractament és la **teràpia anticonceptiva hormonal** (Fig. 7), es tracta d'una aportació exògena de progesterona, que pot estar combinada amb estrògens, que inhibeix el pic d'FSH i LH que es dona al mig del cicle menstrual i que és necessari perquè es pugui produir l'ovulació. Per tant, aquests fàrmacs es basen en la inhibició de l'ovulació i conseqüentment de la menstruació, no solucionen l'origen d'un cicle menstrual disfuncional sinó que eliminen aquest cicle, per tant, no podran haver-hi noves formacions ectòpiques pel simple fet que parem en sec el mecanisme que pot donar lloc a elles. Aquest tractament pot evitar la formació de nous endometriomes, però no eliminarà els que ja estan implantats, la teràpia hormonal inhibeix l'activitat

inflamatòria dels endometriomes existents -i, en conseqüència, el dolor pelvià associat a la inflamació- però la podrien reprendre un cop es suprimeixi la medicació (30,31).

Actualment, el tractament hormonal de primera línia són els anticonceptius combinats (estrògens amb progesterona) o només amb progesterona, ja siguin en format oral (comprimits), vaginal (anell o DIU) o per via transdèrmica.

Les píndoles anticonceptives hormonals comporten una sèrie d'efectes adversos (sagnat intermitent, mastàlgia -dolor a les mames-, nàusees, mal de cap, canvis d'humor...) que són bastant freqüents. A més a més, una quarta part de les persones medicades no responen bé al tractament, en aquests casos es pot considerar el tractament amb **agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropina** (agonistes GnRH, com la *nafarelina*). La GnRH estimula la secreció de FSH i LH, que com hem vist abans són claus per l'establiment de l'ovulació, els agonistes de la GnRH administrats en altes quantitats i de forma contínua acaben actuant com a antagonistes -per un mecanisme de retroalimentació negativa- provocant una inhibició de l'ovulació. Aquests fàrmacs no es poden administrar de forma oral, necessiten ser administrats per injecció (parenteral, subcutània o intramuscular), per via nasal o intravaginal perquè puguin fer la seva acció; un altre punt negatiu són els efectes adversos que inclouen, entre d'altres, risc d'osteopènia. Aquest fet fa que no pugui ser un tractament crònic i que es limiti molt el seu ús en pacients d'edat precoç (28).

Una altra alternativa a les píndoles anticonceptives hormonals són els **fàrmacs hiperandrogènics** (com el *danazol*), aquests produeixen un estat pseudomenopàusic (augment andrògens i disminució d'estrògens) a l'inhibir l'alliberament de GnRH i el pic d'LH, aquest estat indueix l'atròfia del teixit endometrial. Aquests fàrmacs s'utilitzaran com a tractament de curt termini perquè comporten efectes adversos androgènics (hipertricosi -creixement pèl-, augment de pes, increment de colesterol LDL i disminució del HDL...) (28).

Des de fa uns anys trobem al mercat una nova opció de tractament que a diferència dels anteriors fàrmacs -centrats en inhibir la producció estrogènica ovàrica- actuen de forma més localitzada inhibint la producció d'estrogen del teixit endometrial ectòpic, són els anomenats **inhibidors de l'aromatasa** (com l'*anastrozol*). L'aromatasa és un enzim que catalitza la transformació dels andrògens en estrògens, per tant, aquests fàrmacs també implicaran efectes adversos androgènics, aquests s'intenten reduir -en dones premenopàusiques- combinant el tractament amb anticonceptives hormonals (28).

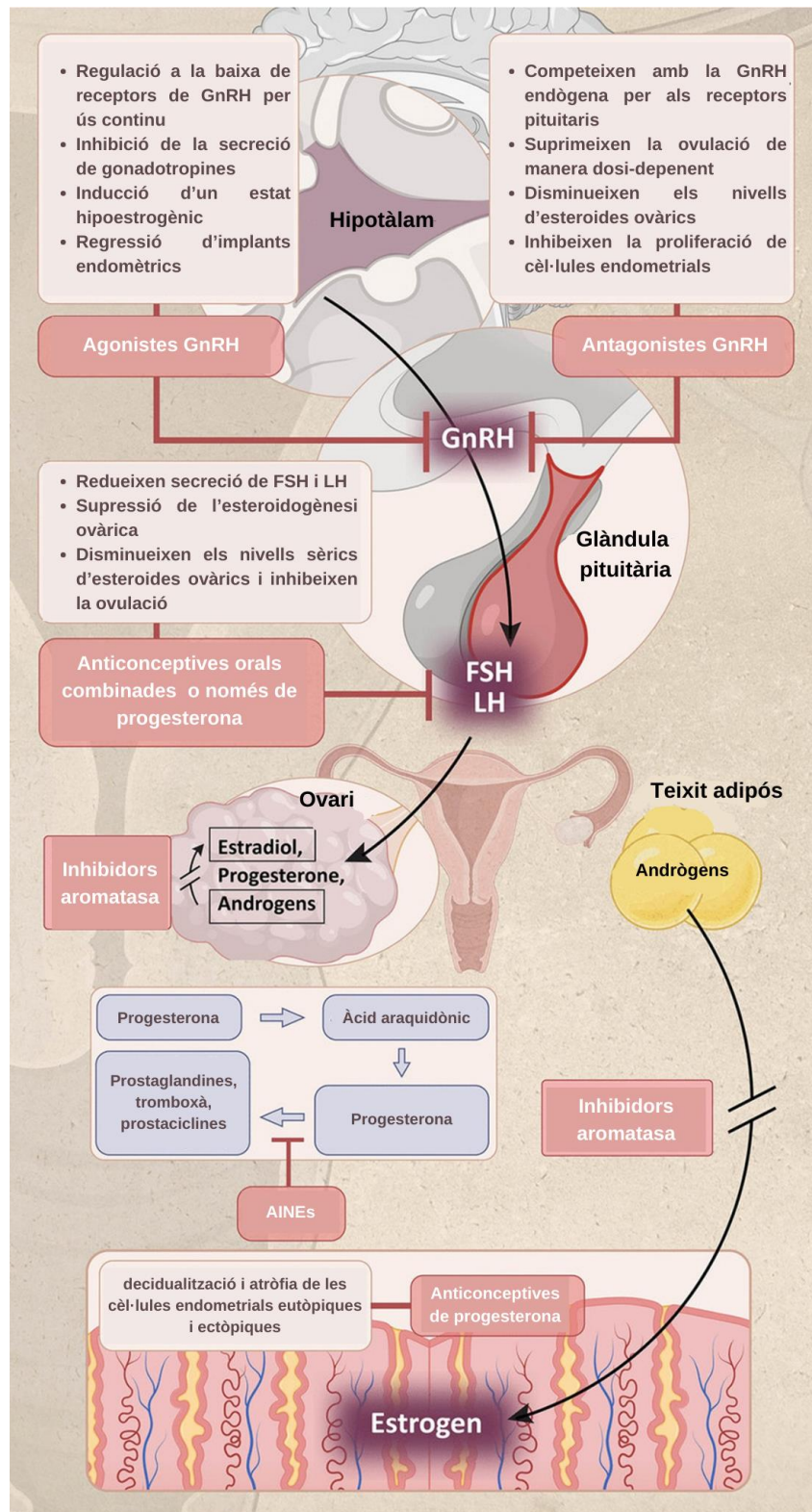


Figura 7: Mecanisme d'acció dels diferents fàrmacs utilitzats pel tractament de l'endometriosi.
Modificada de (31)

4.6.2 Tractament quirúrgic

L'operació quirúrgica mitjançant laparoscòpia (una cirurgia mínimament invasiva) s'utilitza per a reduir el teixit endometrial ectòpic. La cirurgia sol ser conservativa, s'extreuen els fragments endometrials, però es manté l'úter i/o els ovaris (32).

La cirurgia es pot utilitzar en casos greus d'endometriosi per alleujar el dolor pelvià, després de la intervenció el dolor disminueix considerablement, però no hi ha prou evidència científica dels efectes de la cirurgia a llarg termini, el que fa que no sigui una de les primeres opcions de tractament (33). Una altra de les indicacions de l'operació quirúrgica és en dones fèrtils que vulguin reduir el seu dolor pelvià, però vulguin quedar-se embarassades en un futur pròxim, ja que aquestes no poden seguir el tractament hormonal pel fet que inhibiria el seu cicle menstrual i, per tant, no podrien ser fèrtils. Amb el procediment quirúrgic les pacients fèrtils incrementen la probabilitat de quedar-se embarassades al cap de poc temps(34).

Tot i que ho podria semblar, la cirurgia per l'extracció dels endometriomes no acaba de ser un tractament curatiu de la malaltia, ja que no tracta la raó del problema, si la pacient continua menstruando hi ha la possibilitat que es mantingui el cicle de la menstruació retrògrada i, per tant, es pugui tornar a formar teixit endometrial ectòpic en un futur. Per això, després de l'operació -en el cas que la pacient no busqui un embaràs- es procedeix amb un tractament hormonal per prevenir aquesta remissió de la malaltia (4).

Un dels desavantatges de la cirurgia -a part del procediment en si- és que pot comportar complicacions com infeccions postoperatives, fístules rectovaginals i disfuncions intestinals i/o de la bufeta (35). El risc de patir aquestes complicacions dependrà del tipus d'operació, l'extracció d'implants peritoneals o ovàrics (sense eliminar ovaris) són procediments amb bon pronòstic, a part de reduir millor el dolor i augmentar les possibilitats d'embaràs natural (33).

4.6.3 Noves opcions de tractament no farmacològic

Els següents principis actius han sigut objecte d'estudi perquè tenen propietats que podrien ser útils en el tractament de l'endometriosi, però cap d'ells no s'han aprovat encara per aquest ús tot i que s'estan provant en assaigs clínics. Són substàncies d'origen natural amb molt pocs efectes adversos que suposarien un canvi de paradigma en el tractament de la malaltia.

El **resveratrol** és un polifenol d'origen natural -com al raïm- amb acció antioxidant, antiinflamatòria i antiangiogènica, així doncs podria actuar davant d'aquests tres factors que ja sabem que estan intrínsecament relacionats amb la fisiopatologia de l'endometriosi. Aquest és capaç d'inhibir la producció de ROS i la proliferació cel·lular

(estimulada per factors nuclears) resultant en una disminució del desenvolupament epitelial necessari per a la formació de l'endometri (36).

La **curcumina**, procedent de la cúrcuma, té propietats antiinflamatòries i antioxidants gràcies al fet que redueix l'expressió de la COX-2 (enzim implicat en la inflamació) i de TNF- α i interleucines. Pot reduir la proliferació cel·lular, disminuir la mida dels fragments endomètrics, reduir l'activitat de les metal·loproteases i l'expressió del factor de creixement endotelial vascular (VEGF)(37).

La **puerarina** és un isoflavonoide extret d'una arrel utilitzada tradicionalment per la medicina xinesa com a tractament per accidents cardiovasculars i malalties neurològiques. En el cas de l'endometriosi podria ser interessant pel seu efecte inhibidor de l'aromatasa i la seva capacitat de disminuir l'adhesió i proliferació cel·lular. En un estudi amb rates modificades per tal que presentessin la fisiopatologia de l'endometriosi, es va observar que l'administració de puerarina reduïa els nivells d'estradiol i prostaglandines i prevenia el creixement de teixit endometrial (38).

4.7 INFERTILITAT ASSOCIADA A L'ENDOMETRIOSI

El teixit endometrial de l'úter juga un paper clau en la fertilitat femenina, ja que és on s'implanta l'embrió per tal que s'iniciï la gestació d'aquest. Les pacients amb endometriosi tenen l'endometri eutòpic alterat funcionalment, això pot donar lloc a problemes de fertilitat relacionats amb la implantació i desenvolupament de l'embrió, el que explica per què entre un 30 i un 50% de les pacients amb endometriosi tenen infertilitat (14). Tot i el mal pronòstic inicial, hi ha pacients que aconsegueixen quedar-se embarassades de forma natural, però és important remarcar que aquests embarassos tenen més risc de patir complicacions obstètriques -com trencament prematur de membranes (TPM), diabetis gestacional o placenta prèvia-(39).

A més a més, l'ambient inflamatori causat per l'endometriosi també té una influència sobre la fertilitat, en endometriomes situats a prop dels ovaris pot suposar una reducció de la resposta ovàrica, i també pot afectar a l'esperma causant dany en el seu DNA. L'estrès oxidatiu i els alts nivells de prostaglandines i citocines -característics de la malaltia- poden dificultar la interacció entre l'oòcit i l'esperma, afectar el desenvolupament embrionari de forma negativa i impedir la implantació (40).

La classificació per estadis de la malaltia de l'ASRM no permet un pronòstic adequat de la fertilitat, per això es va desenvolupar un índex de fertilitat en endometriosi (EFI) que estima la probabilitat d'embaràs sense l'ús de reproducció assistida (Fig. 8). L'EFI té en compte tan característiques de la pacient (com poden ser l'edat, embarassos previs o el període d'infertilitat) com dades quirúrgiques (similars a les de la classificació de l'ASRM), i ha demostrat ser precís i reproduïble. Per establir-lo és necessària una intervenció quirúrgica -per tal d'observar les lesions i caracteritzar-les-. Totes aquestes

característiques tenen uns valors numèrics estipulats que es sumen per aconseguir l'índex, a menor valor numèric tingui l'índex més dificultat per aconseguir un embaràs (41).

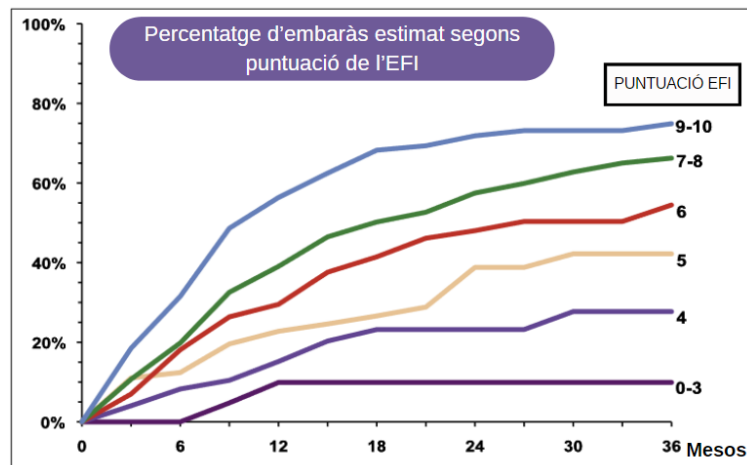


Figura 8: Gràfica que relaciona la puntuació total de l'índex de fertilitat en endometriosis amb la probabilitat d'embaràs i com aquesta probabilitat varia al llarg del temps. Modificada de (41)

En casos d'endometriosis amb infertilitat es plantegen dues maneres d'encarar el problema: es pot fer el tractament quirúrgic -ja que l'extracció dels endometriomes augmenta notablement la probabilitat d'un embaràs natural- o bé anar pel camí de la reproducció assistida, l'elecció serà subjectiva a cada pacient. També es pot fer la cirurgia com a pas previ de la reproducció assistida, però l'evidència en aquests casos és molt variada i no es té en compte com a primera opció(4).

La reproducció assistida de tipus fertilització *in vitro* (IVF) pot evitar la inflamació pelviana produïda per la patologia perquè la interacció oòcit-esperma no es produeix dins de l'úter, incrementant així les probabilitats de fecundació, la injecció intrauterina (IUI) no tindrà aquest avantatge (42).

4.8 L'ENDOMETRIOSI COM A PROBLEMA DE SALUT PÚBLICA

L'endometriosis és una patologia ginecològica amb un ventall molt ampli de simptomatologia, no afecta únicament la vida menstrual i sexual de la pacient sinó que també suposa un problema de dolor crònic, fatiga i problemes psicològics com depressió o ansietat; tot això implica que la malaltia repercuteix en la vida diària de totes aquelles que la pateixen, per la qual cosa es podria considerar un problema de salut pública (4), tal com ho són la diabetis, l'obesitat o altres malalties cròniques.

Moltes de les pacients amb la malaltia afirmen tenir dificultats per dur a terme les activitats diàries, siguin laborals, domèstiques, maternals o socials. Senten unes barreres físiques que els impedeixen fer la seva vida com qualsevol altra persona sense malaltia, el que desencadena en frustració i inclús problemes psicològics. Un altre punt

difícil de gestionar per les persones amb endometriosi és la seva activitat sexual, moltes d'elles pateixen dolors durant l'acte sexual, per aquesta raó pot ser que tinguin una menor libido i que requereixin que la seva parella sexual entengui la seva condició (43).

Per aquestes raons i moltes d'altres, l'endometriosi acaba estigmatitzant la vida d'aquelles que la pateixen. El dolor menstrual s'ha vist com una condició acceptada i normalitzada per la societat des de sempre, acusant aquelles que el patien d'exagerades i febles; sent forçades a conviure amb el dolor perquè "no hi ha més remei", aquest tipus de perspectives perpetuen l'infradiagnòstic i la poca visibilitat de l'endometriosi (44).

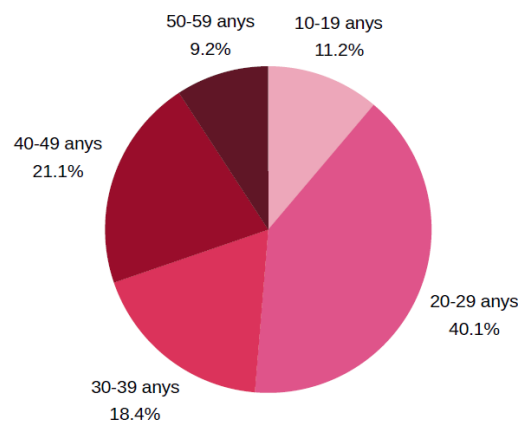
Aquesta estigmatització de l'endometriosi fa que les pacients es sentin avergonyides de la seva condició, d'explicar la seva patologia i tot el que comporta, això fa que sentin que tenen un gran pes a sobre que molt poca gent entén o vol entendre, resultant en un sentiment de solitud i aïllament social. Sabent tot això, no sorprèn que diversos articles concloguin que els casos de depressió i/o ansietat són més freqüents en gent amb endometriosi que en la població sana general; l'ansietat i la depressió augmenten la percepció del dolor i com més dolor es pateixi, més angosta, causant així un cicle viciós difícil de gestionar (43).

Un estudi desenvolupat en 10 països europeus anomenat "EndoCost study" (45) va voler estimar el cost monetari que suposa l'atenció sanitària i les pèrdues de productivitat laboral de les pacients amb endometriosi: l'any 2008 el cost mitjà per pacient era de 10.000 € anuals. Una xifra que a Espanya, afortunadament, es veu parcialment coberta per la sanitat pública, cosa que no passa en molts altres països en els quals un diagnòstic d'endometriosi pot suposar una inversió econòmica inabastable per la majoria de les persones.

Tenint en compte aquesta informació està clar que l'endometriosi s'ha d'abastar com una malaltia multidisciplinària, a part d'un tractament adient fa falta suport psicològic, ajuts econòmics i unes polítiques socials que tinguin en compte el tant per cent de la població afectada i les seves limitacions. Es preveu que per la segona meitat de l'any 2024 el Departament Català de Salut estableixi un pla d'actuació davant de l'endometriosi per tal de reduir el temps de diagnòstic, visibilitzar les afectades i millorar l'atenció sociosanitària d'aquestes (46). Esperem que aquesta mesura sigui una de moltes accions polítiques que fan falta per tal que l'endometriosi tingui la importància que necessita.

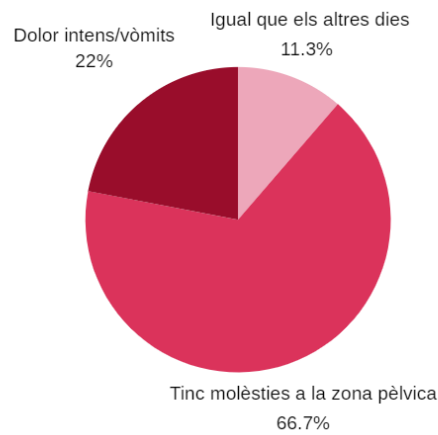
4.9 ENQUESTA POBLACIONAL

Per tal d'esbrinar quin coneixement tenen les persones menstruants sobre l'endometriosi i el cicle menstrual es va elaborar una enquesta per distribuir-la a totes aquelles compreses entre l'edat de 10 i 59 anys. En total es van obtenir 152 respostes, el rang d'edat amb més enquestes contestades va ser el de 20 a 29 anys (amb 61 enquestades) però hi ha representació de tots els grups d'edat en totes les preguntes (Gràfica 1). En aquest apartat s'ha analitzat els resultats més interessants de l'enquesta i s'han relacionat entre ells per tal de treure dades rellevants per al treball.



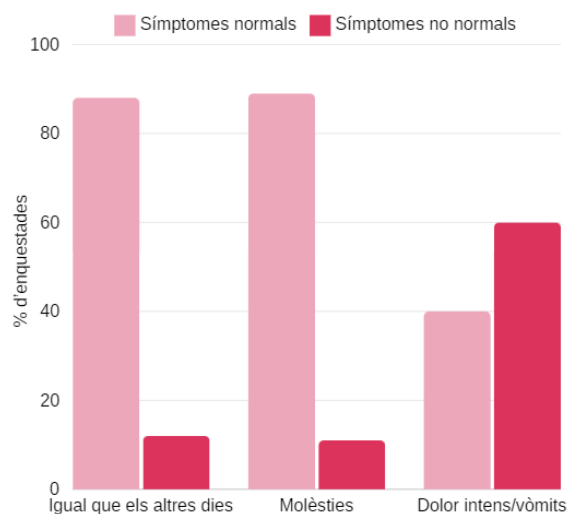
Gràfica 1: Percentatges d'enquestades segons cada grup d'edat

A més a més, es va preguntar a les enquestades quines manifestacions clíniques tenien durant la menstruació, podent respondre entre si no tenien simptomatologia (es sentien igual que els altres dies del mes), si tenien símptomes lleus com poden ser molèsties a la zona pelviana (dolor pelvià lleu que considerarem normal a conseqüència de la resposta inflamatòria provocada pel despreniment de l'endometri) o si tenien dolors intensos i/o vòmits (ja no parlem d'una simple molèstia sinó de contraccions uterines que incapaciten estar dempeus, mareig i vòmits). Els resultats (Gràfica 2) mostren que la manifestació clínica més freqüent són les molèsties pelvianes amb un 66,7% de les persones enquestades. Cal destacar també que s'observen més enquestades amb dolors intensos (22%) que no pas sense cap simptomatologia (11,3%). Gairebé una quarta part del grup enquestat té dolors incapacitants el qual demostra que aquesta simptomatologia és més comuna del que es pensa tot i no ser fisiològicament normal.



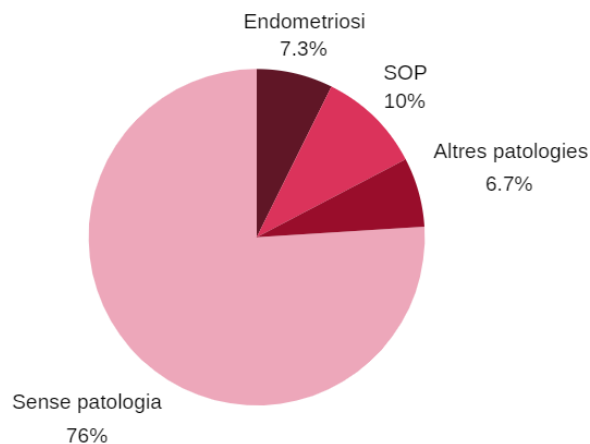
Gràfica 2: Proporció en percentatge de les manifestacions clíniques menstruals de les enquestades

Un altre objectiu de l'enquesta era esbrinar quina valoració personal tenien les enquestades sobre les seves manifestacions clíniques menstruals, tenint en compte que les "molèsties" són la situació més normal, "trobar-se igual als altres dies del mes" és poc freqüent, i que els dolors incapacitants no són normals sinó que segurament indiquen algun tipus d'alteració menstrual. A la següent gràfica trobem els resultats (Gràfica 3), la gran majoria de les enquestades sense símptomes o amb molèsties valoren la seva simptomatologia com a normal, el qual seria una bona valoració objectivament parlant. Els resultats de les enquestades amb dolors intensos no mostren una diferència tan evident, hi ha més enquestades que pensen que els símptomes que tenen són anormals, però un 39% de les enquestades d'aquest grup (corresponent a 13 de les 33 que afirmen tenir dolors intensos) valoren la seva simptomatologia com a normal. Així doncs, tot i que hi ha persones que són conscients que tenir dolors intensos i vòmits durant la menstruació no és una condició usual, encara n'hi ha moltes enquestades que no es qüestionen la seva simptomatologia menstrual i assumeixen una vida condicionada pels seus dolors menstruals.



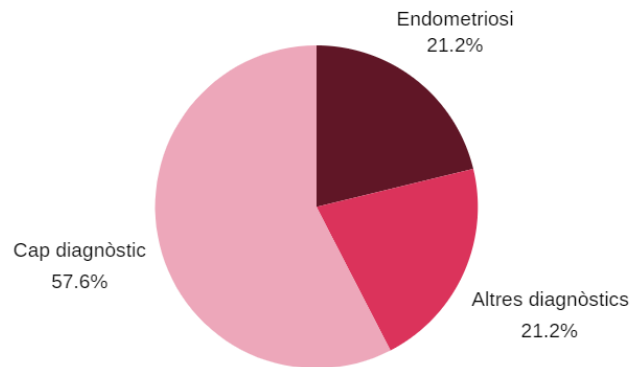
Gràfica 3: Relació de la manifestació clínica menstrual de les enquestades amb si creuen que són normals o no (expressat en percentatge)

Seguidament, es mostren els resultats obtinguts a la pregunta “T'han diagnosticat alguna alteració menstrual o ginecològica?” en forma de percentatges (Gràfica 4): tres quartes parts d'elles no tenen cap patologia ni alteració menstrual, un 10% té Síndrome d'Ovari Poliquístic (SOP), un 7,3% d'elles té endometriosi (que encaixa entre el 6-10% de prevalença establert per estudis demogràfics) i un 6,7% de les enquestades tenen altres patologies ginecològiques o alteracions menstruals (dismenorrea primària, trastorn disfòric premenstrual, adenomiosi...). Així doncs, tenint en compte les dades estadístiques d'aquest estudi, un 24% de les persones enquestades, té algun tipus d'alteració menstrual, una proporció bastant considerable que denota que aquests diagnòstics són bastant freqüents tot i la poca visibilitat que tenen.



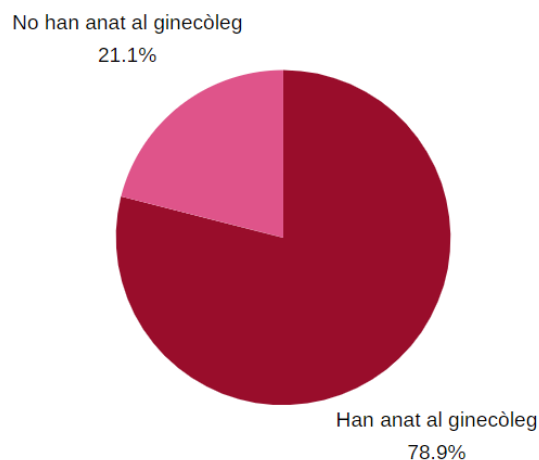
Gràfica 4: Percentatge de les patologies o alteracions menstruals que pateixen les enquestades

Per aprofundir en aquests resultats s'ha volgut comprovar quins diagnòstics tenen les enquestades amb dolors intensos (Gràfica 5). El resultat obtingut crida l'atenció pel fet que més de la meitat d'aquestes no han estat diagnosticades amb cap alteració, mentre que el 40% restant està dividit equitativament entre les que tenen diagnòstic d'endometriosi i les que tenen altres alteracions menstruals. Tenir dolors incapacitants no sempre ha d'implicar una alteració patològica com l'endometriosi, però sí que està clarament relacionat amb alguna alteració menstrual com la dismenorrea primària (dolor menstrual intens tot i que sense una alteració patològica com a causal) (47), malgrat que aquestes alteracions no suposen conseqüències gaire greus sobre la salut de la persona sí que és convenient diagnosticar-les per tal que tant els professionals mèdics com la pacient puguin entendre la seva condició i tractar-la adientment (47).



Gràfica 5: Proporció en percentatge del diagnòstic de les enquestades amb dolors intensos incapacitants

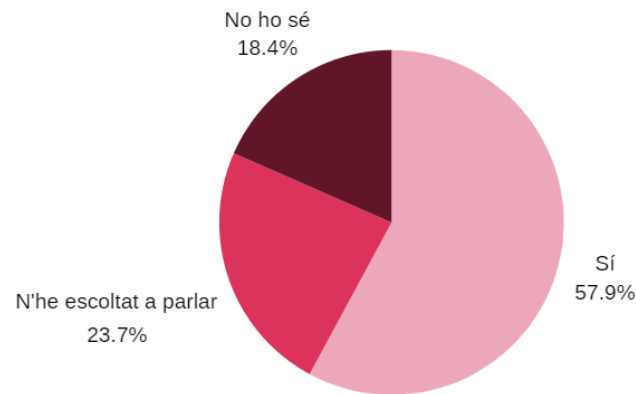
En veure aquest alt percentatge de dones amb dolors intensos i sense cap alteració menstrual es va indagar què havien respost aquestes enquestades a la pregunta de si havien anat al ginecòleg o no (Gràfica 6). Un 79% d'elles afirmen haver anat al ginecòleg, el qual podria indicar que o bé aquestes dones realment no tenen cap alteració o bé que no se'ls hi ha fet un bon diagnòstic ja sigui per falta de comunicació de la pacient o per falta d'interès per part del metge de trobar un diagnòstic. El 21% restant correspon a noies joves que encara no s'han visitat amb un ginecòleg tot i que la seva simptomatologia menstrual ho demanaria.



Gràfica 6: Relació de si les enquestades amb dolors intensos i sense diagnòstic han anat o no al ginecòleg (expressat en percentatge)

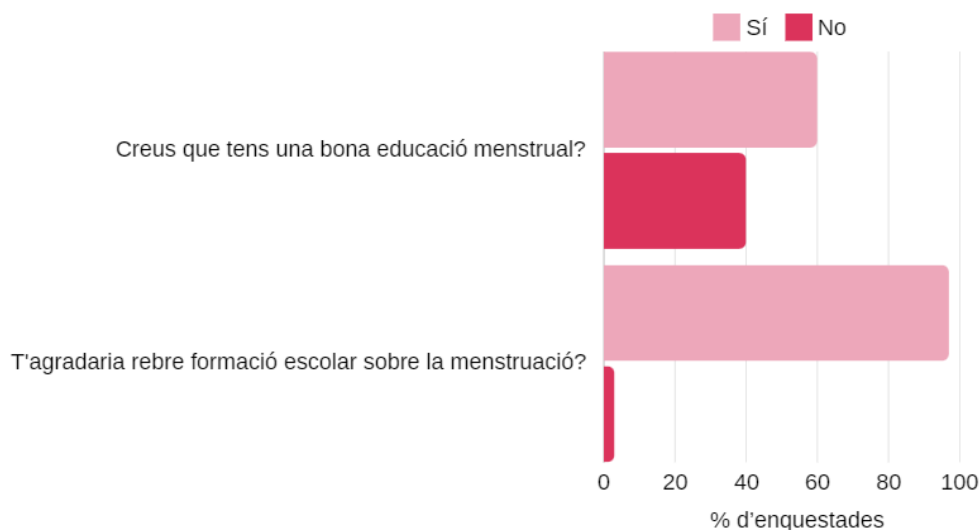
A més, es va voler determinar el nivell de coneixement que tenen les enquestades sobre l'endometriosi. A la gràfica 7, es pot observar com més de la meitat afirmen conèixer la malaltia, aproximadament una quarta part d'elles han sentit a parlar de la malaltia tot i que no en saben gaire i un 18% afirmen no saber de què es tracta. Quan es va elaborar aquesta pregunta es partia de la base de què l'endometriosi és una malaltia sobre la qual cada cop es parla més, però realment poca gent sap en què consisteix, gran part de les enquestades coneixen l'endometriosi el qual és

encoratjador i positiu per a la divulgació de la malaltia, tanmateix fa falta que aquest coneixement sigui cada cop més elevat.



Gràfica 7: Percentatge d'enquestades segons si coneixen, han escoltat a parlar o no tenen coneixement de l'endometriosi

Finalment, les darreres preguntes de l'enquesta fan referència a l'educació menstrual de les enquestades i es poden veure representades a la gràfica 8. El 40% de les enquestades no creuen que tenen una bona educació menstrual i gairebé el 97% de la població estudiada valora positivament una formació en relació amb la menstruació, des d'un entorn escolar, per exemple. Durant l'educació secundària es fan xerrades sobre educació sexual, en les que majoritàriament es parla de com prevenir embarassos i malalties de transmissió sexual, però en les que també seria convenient afegir informació sobre el cicle menstrual, ja que aportaria coneixement sobre com funciona la fertilitat femenina i ajudaria a desmantellar molts mites relacionats amb el tema, a més de beneficiar a totes les adolescents menstruants amb informació de què existeixen alteracions menstruals, quins signes i símptomes els hi poden cridar l'atenció i a on acudir per tal que un professional les valori i les diagnostiqui si és necessari, incidint en la importància d'un diagnòstic precoç per un millor pronòstic en un futur.



Gràfica 8: Proporció en percentatges de les respostes sobre educació menstrual

4.10 ENTREVISTA

Per tal d'aportar una perspectiva mèdica i que el treball tingués informació actualitzada de la pràctica mèdica habitual, s'ha dut a terme la següent entrevista a la ginecòloga Núria Barbany, ginecòloga especialista en endometriosi de l'Hospital Universitari Dexeus (Dexeus Mujer) que compta amb més de 12 anys de trajectòria professional.

La menstruació no hauria de causar un dolor incapacitant, tot i així hi ha moltes dones que hi convivim, aquest dolor sempre indica algun tipus d'alteració o patologia?

El problema és que el dolor de la regla s'ha normalitzat tradicionalment, de fet moltes de les pacients que han patit molt dolor tenen mares i àvies que també han viscut amb regles incapacitants, però que sempre les han normalitzat i els hi han inculcat aquesta visió de què el dolor s'ha d'aguantar. A més, en aquella època els ginecòlegs, la majoria d'ells homes que no tenien constància ni coneixement de l'endometriosi, també ho normalitzaven. Afortunadament amb el pas dels anys ens hem adonat que el dolor de regla no és normal; sí que ens podem trobar amb pacients que tenen dolors que es poden resoldre amb antiinflamatoris i no ens haurien d'alarmar, però quan aquest dolor ja pren una forma incapacitant que no et permet continuar amb la teva vida habitual (haver-se de quedar a casa, anar a urgències per demanar medicació endovenosa, etc.) en aquests casos s'ha de consultar i és important que es consulti en centres amb unitats d'endometriosi, ja que el diagnòstic de l'endometriosi és difícil. Per tant, totes les pacients que tinguin dolors durant la regla, durant les relacions, durant l'ovulació (el dolor periovulatori també és molt típic), que tinguin la panxa més inflada en la segona fase del cicle... tot això realment s'hauria de valorar des d'una unitat especialitzada amb experiència en el diagnòstic i el tractament de l'endometriosi.

Com hauria d'actuar el professional mèdic davant d'un quadre clínic d'aquest estil?

En el cas que la pacient es visiti amb el metge de família i li comenti la seva simptomatologia menstrual, aquest hauria de tenir coneixement i sospitar d'una endometriosi i, per tant, derivar-la a un ginecòleg especialista per un possible diagnòstic. Els metges del CAP són la porta d'entrada, el problema és quan aquesta porta està blindada i la pacient entra en un cicle de dolor que pot arribar a cronificar-se, el que dificultarà el maneig terapèutic d'aquest dolor.

És important que aquest diagnòstic el faci un professional especialista en aquest tipus de patologies, ja que diagnosticar un quist a l'ovari és fàcil, però l'endometriosi no només es troba als ovaris i aquí és on entra la dificultat tècnica del diagnòstic ecogràfic, que requereix un professional entrenat en el diagnòstic de l'endometriosi. L'ecografia hauria de ser una prova complementària perquè amb una exploració física ja es podria fer un diagnòstic. Hi ha casos en què l'ecografia surt normal, tanmateix

amb l'exploració física es poden detectar nòduls darrere de l'úter per exemple, i molts metges no són conscients que l'exploració física dona tanta informació. A més també s'ha d'escoltar la pacient, per saber si té símptomes que criden l'atenció i poden ajudar a establir el diagnòstic.

S'arribi o no a un diagnòstic el tractament serà molt similar i les recomanacions d'estil de vida també (fer exercici físic, reduir nivells d'estrès, fer certs canvis en la dieta...), s'establirà una pauta analgèsica i si es requereix es pot iniciar tractament hormonal. El nostre objectiu ha de ser que la regla no impedeixi a aquestes pacients tenir una vida normal, sigui quin sigui el seu diagnòstic.

Per tu on recau el problema de què hi hagi un període tan llarg entre l'aparició de la simptomatologia i el diagnòstic final de l'endometriosi?

Doncs seguint el que deia abans, crec que gran part del problema recau en la figura del metge i les decisions que prengui respecte al quadre clínic de la pacient. Penso que avui en dia estem més a prop de què aquest diagnòstic, que actualment pot estar entorn els 7 anys, sigui més ràpid. El metge que rep a la pacient que té dolors incapacitants sempre ha de pensar que podria ser un cas d'endometriosi i ha d'indagar per quina és la seva simptomatologia i per si hi ha història familiar de problemes uterins (que en el passat tots es catalogaven com a miomes, però probablement corresponien més a una endometriosi).

Avui en dia veus necessària una intervenció quirúrgica per a fer un bon diagnòstic o en tindries prou amb les eines de diagnòstic per imatge?

La classificació de l'endometriosi clàssica requeria una laparoscòpia diagnòstica, per això jo no soc gaire partidària de les classificacions, tot i que actualment hi ha altres classificacions amb més cabuda en la pràctica habitual. Una laparoscòpia comporta uns riscos, a part que moltes pacients no la requereixen perquè amb el tractament mèdic ja es troben bé. La majoria de les pacients amb endometriosi no s'operaran i en el cas que s'hagin d'operar només es sotmetran a una única cirurgia, pel fet que sabem que les cirurgies repetides no milloren el pronòstic mèdic de la pacient i empitjoren el seu pronòstic reproductiu. En casos de dubte diagnòstic però amb molts dolors i proves complementàries normals o que no responen al tractament mèdic, en aquests casos la laparoscòpia diagnòstico-quirúrgica pot ser d'utilitat perquè aquesta pacient compleix els criteris per sotmetre's a una laparoscòpia. En canvi, si parlem d'una pacient que amb canvis d'estil de vida i/o amb tractament mèdic millora la seva simptomatologia jo crec que no és necessari fer una laparoscòpia. Avui en dia amb les eines diagnòstiques de què disposem -ecografia, ressonància magnètica, i en alguns casos, colonoscòpia- podem extreure molta informació i per això també està canviant la classificació de la patologia.

Quines conseqüències té l'operació respecte a la fertilitat natural o assistida de les pacients?

Actualment, tant a Catalunya com a Espanya en general estem vivint un retard en la maternitat, el que ens limita moltíssim. Posant l'exemple d'una cirurgia per un quist a l'ovari, si la pacient és jove i té una bona reserva ovàrica i té intenció de buscar l'embaràs després de l'operació, el més probable és que la cirurgia augmenti les probabilitats d'embaràs natural. El problema és que a la societat actual comencem a ser mares a partir dels 30-35 anys, el qual fa que s'ajunti l'endometriosi amb l'edat, ambdós considerats factors d'esterilitat, llavors fer una cirurgia en aquestes pacients per tal d'augmentar la seva fertilitat natural podria implicar una reducció de la ja disminuïda reserva ovàrica. La cirurgia per extracció de quists endomètrics enganxats en ovaris, encara que es faci el millor possible, a l'hora de treure el quist, és difícil extreure'l exclusivament i es treu una mica de teixit ovàric, reduint la reserva ovàrica de la pacient; de manera que si posteriorment aquesta pacient necessita fer un tractament de reproducció assistida, pot ser que respongui pitjor a aquest en comparació amb una pacient que no s'hagi operat. Així que la cirurgia per extracció de l'endometriosi en ovaris no millora el pronòstic d'assolir un embaràs *in vitro*, però en pacients joves pot augmentar la probabilitat d'embaràs natural.

Com veus el futur de la investigació en l'endometriosi (verificar etiologia, trobar tractaments curatius...)?

Hi ha feina per fer, ara mateix tenim tractaments simptomàtics que poden frenar una mica la progressió de la malaltia, tot i així no tenim tractament diana perquè no sabem exactament la causa de l'endometriosi. Probablement part de la dificultat és que és una malaltia multifactorial, s'hi veu implicat l'estrès i segurament també hi ha una implicació autoimmune, entre d'altres. La teoria de la menstruació retrògrada explica molt bé com els fragments endomètrics arriben on arriben, però hi ha moltes pacients amb aquest tipus de menstruació i no totes tenen endometriosi, segurament degut a factors externs, genètics, ambientals, que fan que una pacient arribi a desenvolupar la malaltia. Després tenim casos que no venen explicats per aquesta teoria com pot ser una endometriosi al melic, així que no podem sustentar aquesta teoria com a vàlida per tots els casos.

També hi ha la teoria de la metaplàsia que postula que les cèl·lules es converteixen en cèl·lules característiques de l'endometriosi, però en definitiva fins que no trobem una causa que sigui aplicable a totes les pacients no podem afirmar cap de les actuals teories com a certes i no es podrà investigar un tractament diana.

Consideres l'endometriosi un problema de salut pública? Què li aconsellaries a una dona que acaba de ser diagnosticada amb endometriosi respecte a com conviure amb la malaltia?

No sé si la consideraria un problema de salut pública, per la prevalença probablement sí, però sí que és important saber que moltes pacients amb endometriosi porten una vida 100% normal, i que comunicar aquest fet a les recents diagnosticades els hi aporta una tranquil·litat mental de saber que l'endometriosi les acompanyarà durant la vida, però no és un factor condicionant d'aquesta.

Tot i això en casos d'endometriosi molt simptomàtica les repercussions no només es viuen durant la menstruació sinó que afecten en l'àmbit social, de parella, mental... i llavors sí que la consideraria un problema de salut pública. Sabem que la pacient amb endometriosi té més risc de depressió i de problemes de parella per les afectacions en la seva sexualitat. Llavors s'ha de treballar holísticament amb una ajuda multidisciplinària de psicòlegs, fisioterapeutes del sòl pelvià -sobretot en les pacients que tinguin dolor en les relacions-, suport familiar i de parella, testimonis de l'experiència d'altres pacients... tot això fa que si la pacient se sent bé el seu dolor també millori.

Creus que des de l'oficina de farmàcia podem ajudar a reduir el període de diagnòstic de l'endometriosi, per exemple, informant noies que venen a buscar antiinflamatoris pel dolor de regla sobre quan seria necessari consultar la simptomatologia amb un ginecòleg/a?

Lligat amb el que dèiem de l'atenció primària, les farmàcies també reben a molta gent amb malalties no diagnosticades i quan una pacient ve recurrentment a demanar antiinflamatoris i no en té suficient crec que seria beneficiós posar a la seva disposició tríptics informatius sobre l'endometriosi des del taulell de la farmàcia o aconsellar anar al ginecòleg a consultar tota aquesta simptomatologia. A més com a farmacèutics hauríem de ser coneixedors de què aquest tipus de malalties existeixen i de divulgar aquesta informació a les clientes que veiem amb una simptomatologia que recorda a l'endometriosi.

5 CONCLUSIONS

Finalment, després de tota la recerca feta en l'elaboració d'aquest treball i tenint en compte els objectius establerts, podem concloure que:

- Actualment es desconeix la causa i el com s'estableix l'endometriosi amb total certesa; malgrat això, sí que es sap que les cèl·lules dels fragments endomètrics ectòpics tenen característiques diferents de les cèl·lules provinents de l'endometri de l'úter, com poden ser: una major expressió gènica de les vies de proliferació i diferenciació cel·lular, nivells més elevats de mediadors inflamatoris i d'estrògens i progesterona, major vascularització, una situació d'estrès oxidatiu i un increment de la innervació nerviosa. Aquests factors permeten la supervivència, proliferació i establiment dels fragments endomètrics en altres teixits. Per tal de saber més sobre la fisiopatologia i verificar l'etiologia de l'endometriosi fa falta més investigació científica sobre el tema
- Les manifestacions clíniques de l'endometriosi són àmplies i poden variar entre pacients, la majoria solen presentar un dolor pelvià intens que pot cronificar-se i afectar-les més enllà de la setmana de la menstruació. A més, algunes pateixen dispareúnia i/o problemes digestius, entre d'altres. Una pacient amb aquest tipus de quadre clínic s'ha de valorar com a possible cas d'endometriosi i derivar-la a un especialista que li condueixi les proves de diagnòstic per imatge convenients.
- Els dolors menstruals incapacitants no són fisiològics, però afecten moltes persones menstruants, les quals pot ser que tinguin alteracions menstruals no diagnosticades. Per tal que l'endometriosi deixi de ser una malaltia infradiagnosticada no només fa falta una major visibilitat d'aquesta en àmbits científics i mèdics sinó que també és clau que la població que no forma part d'aquests cercles o que no llegeix publicacions d'aquest caire, sàpiga de l'endometriosi i de les seves característiques per poder considerar si la seva simptomatologia requereix l'atenció d'un especialista.
- Tenir endometriosi empitjora la fertilitat per culpa de les condicions inflamatòries i als obstacles físics que causa el teixit endometrial situat en llocs forans implicats en la reproducció. Tot i el mal pronòstic no totes les pacients són infèrtils, hi ha pacients que assoleixen l'embaràs de forma natural i n'hi ha d'altres que ho aconsegueixen gràcies a la reproducció assistida.
- Actualment, l'endometriosi no té un tractament curatiu sinó que es pal·lia la seva simptomatologia amb canvis en l'estil de vida, medicació antiinflamatòria i/o hormonal. Les pacients viuen acompanyades per la malaltia de manera crònica, però la majoria de les que tenen accés a una atenció mèdica adequada aconsegueixen establir una pauta terapèutica que els hi permet viure a gust i sense estar condicionades per la malaltia en el seu dia a dia. Així i tot fins que

no es coneixen amb profunditat les causes de l'endometriosi no es podrà començar a plantejar un possible tractament curatiu per la malaltia ni es podran establir biomarcadors que diagnostiquin la malaltia de manera precoç.

- La cirurgia per a l'extracció dels fragments endomètrics no és el tractament de primera elecció, s'usa en casos molt greus i per a pacients joves amb endometriomes però bona reserva ovàrica per tal de reduir la inflamació local i que puguin quedar-se embarassades de manera natural.
- L'endometriosi necessita un pla d'acció sanitari ferm i accessible a totes les pacients que permeti disminuir al màxim el període de diagnòstic i la frustració mèdica de les pacients mal ateses, a part d'una atenció sanitària multidisciplinària i accessible per a totes que ajudi a tractar tots els aspectes de la malaltia per tal d'aconseguir que les pacients amb endometriosi tinguin un futur sense estigmes i lliure de dolors.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Carmona F. Plan Nacional de la Endometriosis [Internet]. Dr. Francisco Carmona [citad 1 d'abril del 2024]. Disponible a: <https://drfcarmona.com/plan-nacional-la-endometriosis/>
2. Carrillo Torres P, Martínez Zamora MA, Carmona Herrera F. Endometriosis. Un largo camino. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* 2021;48(4):1-4.
3. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389-98.
4. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82.
5. Hudson N. The missed disease? Endometriosis as an example of 'undone science'. *Reprod Biomed Soc Online.* 2022;14:20-7.
6. Virdi J. Thousands of years of women's pain [Internet]. Wellcome collection; 2019 [citad 1 d'abril del 2024]. Disponible a: <https://wellcomecollection.org/articles/XTg4uxAAANU9P5ES>
7. Reed B, Carr B. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation [Internet]. Endotext. 2018 [citad 25 d'abril del 2024]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
8. Sabyasachi S, Enriquez Cotera G, Veliz Salazar L. Fisiología humana. México, D.F: Manual Moderno; 2012. 558-60.
9. Moreno Gómez E, Jáuregui-Lobera I. Variables emocionales y food craving: Influencia del ciclo menstrual. *JONNPR.* 2022; 7(1): 28-63.
10. Watters M, Martínez-Aguilar R, Maybin JA. The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments. *Front Reprod Health.* 2022;3:794352.
11. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet.* 2004;364:1789-99.
12. Olive DL, Pritts EA. Treatment of Endometriosis. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med.* 2001;345(4):266-75.
13. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9.
14. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Mex).* 2020;56(9):460.
15. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):21-9.

- 16.Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrão MS. Role of Eutopic Endometrium in Pelvic Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):419-27.
- 17.Matsuzaki S, Canis M, Vauris-Barrière C, Boespflug-Tanguy O, Dastugue B, Mage G. DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with deep endometriosis using laser capture microdissection. *Fertility and Sterility*. 2005;84:1180-90.
- 18.E.Bulun S. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79.
- 19.Taylor RN, Yu J, Torres PB, Schickedanz AC, Park JK, Mueller MD, et al. Mechanistic and Therapeutic Implications of Angiogenesis in Endometriosis. *Reprod Sci*. 2009;16(2):140-6.
- 20.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*. 2017;2017:1-7.
- 21.Francisco Hernández FM. Síndromes miofasciales. *Reumatol Clínica*. 2009;5:36-9.
- 22.Tyagi P, Moon CH, Janicki J, Kaufman J, Chancellor M, Yoshimura N, et al. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Research*. 2018;7:1771.
- 23.Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6(1):36.
- 24.Hewitt G. Dysmenorrhea and Endometriosis: Diagnosis and Management in Adolescents. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(3):536-43.
- 25.Imperiale L, Nisolle M, Noël JC, Fastrez M. Three Types of Endometriosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. State of the Art. *J Clin Med*. 2023;12(3):994.
- 26.American Society For Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
- 27.Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022; 1-14.
- 28.França PRDC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules*. 2022;27(13):4034.
- 29.Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(5): 10-7
- 30.Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-75.

- 31.Elbasueny B, Geerts M, Allaire C, Yong PJ, Bedaiwy MA. Medical Treatment of Adenomyosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2022;11(2):103-17.
- 32.Sacristán A et al. Tratamiento laparoscópico de la endometriosis pélvica. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50(1):54-9.
- 33.Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021;184(11):2807-24.
- 34.Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003;18(1):157-61.
- 35.Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod.* 2009;24(2):254-69.
- 36.Harlev A, Gupta S, Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(11):1447-64.
- 37.Nagayasu M, Imanaka S, Kimura M, Maruyama S, Kobayashi H. Nonhormonal Treatment for Endometriosis Focusing on Redox Imbalance. *Gynecol Obstet Invest.* 2021;86(1-2):1-12.
- 38.Yu J, Zhao L, Zhang D, Zhai D, Shen W, Bai L, et al. The Effects and Possible Mechanisms of Puerarin to Treat Endometriosis Model Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:1-11.
- 39.Harada T, Taniguchi F, Amano H, Kurozawa Y, Ideno Y, Hayashi K, et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *Mastrolia SA, editor. PLOS ONE.* 2019;14(8):e0220256.
- 40.Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:659-67.
- 41.Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1609-15.
- 42.de Ziegler, D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet.* 2010;376:730-8.
- 43.Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4683.
- 44.Sims OT, Gupta J, Missmer SA, Aninye IO. Stigma and Endometriosis: A Brief Overview and Recommendations to Improve Psychosocial Well-Being and Diagnostic Delay. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):8210.

- 45.Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, D'Hooghe T, et al. Endometriosis Cost Assessment (the EndoCost Study): A Cost-of-Illness Study Protocol. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(3):170-6.
- 46.Solé Ingla A. El pla de Salut per reduir el temps de diagnòstics de les endometriosis [Internet]. El Nacional.Cat. 2024 [citat el 26 d'abril de 2024]. Disponible a: https://www.elnacional.cat/ca/salut/pla-salut-reduir-temps-diagnostics-endometriosis_1177824_102.html
- 47.Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. Obstet Gynecol. 2020;136(5):1047-58.

ANNEX: PLANTILLA ENQUESTA

Hola! Sóc estudiant de Farmàcia i estic fent el meu Treball Final de Grau sobre l'endometriosi. Aquest formulari va adreçat a persones menstruants de totes les edats, moltes gràcies per la teva resposta!

En quin rang d'edat et trobes?

- 10-19
- 20-29
- 30-39
- 40-49
- 50-59

Amb quina edat et va venir la menstruació?

Durant els dies de la menstruació quins signes/síntomes tens? (opció múltiple)

- Em sento igual que els altres dies del mes
- Tinc molèsties a la zona pèlvica
- Tinc nàusees i/o vòmits
- Tinc un dolor pèlvic intens amb el que no puc fer vida normal

Com palies els teus signes/síntomes menstruals? (opció múltiple)

- Antiinflamatoris (ibuprofè, naproxè, enantyum...)
- Píldores anticonceptives
- Mètodes d'herbolària (infusions, complements alimentaris...)
- Aplicant calor a la zona pèlvica i lumbar (coixins, mantes elèctriques...)
- No em cal cap d'aquests mètodes
- El mètode que utilitzo no m'és suficient

Per quin motiu vas anar per primer cop al ginecòleg/a?

- Un cop vaig ser sexualment activa
- Des de que tinc la menstruació, de manera rutinària
- Per alteracions menstruals
- Encara no hi he anat

Consideres que els signes/síntomes que tens són normals? En el cas que et preocupin, ho has comentat al teu ginecòleg/a?

Saps què és l'endometriosi?

- Sí
- N'he escoltat a parlar
- No ho sé

*T'han diagnosticat alguna alteració menstrual o ginecològica? En cas afirmatiu, quina?
(ex: dismenorrea primària, endometriosi, síndrome ovaris poliquístics...)*

*Creus que tens una bona educació sexual femenina i que coneixes les característiques
del teu cicle menstrual?*

- Sí
- No, i m'agradaria saber-ne més
- No, no m'interessa

*T'agradaria o t'hagués agradat rebre una formació divulgativa sobre la menstruació
des de l'institut? (a l'estil de les xerrades sobre drogues o educació sexual)*

- Sí
- No, no crec que sigui el lloc adient