



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Análisis de los diferentes tipos de endometriosis y su relación con fenómenos de autoinmunidad y otras comorbilidades. Repercusión en la esfera sexual y la calidad de vida

José Luis Coloma Blanes

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut

Análisis de los diferentes tipos de endometriosis y su relación con fenómenos de autoinmunidad y otras comorbilidades. Repercusión en la esfera sexual y la calidad de vida

Memoria de tesis doctoral presentada por **José Luis Coloma Blanes** para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona.

Dirigida por el **Dr. Francisco Carmona Herrera**, profesor titular de obstetricia y ginecología de la Universitat de Barcelona y jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Clínic de Barcelona y por la **Dra. M.^a Ángeles Martínez Zamora**, profesora asociada de la Universitat de Barcelona y consultora del Servicio de Ginecología del Hospital Clínic de Barcelona.

Programa de doctorado en Medicina e Investigación traslacional. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Barcelona, Mayo 2023

Als meus pares

Agradecimientos

Aquesta tesi doctoral és el fruit de la il·lusió d'un jove ginecòleg i de la determinació d'un professional madur. El temps transcorregut entre l'inici d'aquest projecte i el final que ara s'albira s'ha vist sembrat de dubtes i dificultats en moltes ocasions, i si ha arribat a veure la llum és fonamentalment pel suport de molts companys i amics.

Primer de tot i de forma especial, vull agrair a la Dra. María Ángeles Martínez Zamora, codirectora d'aquesta Tesi, la seua implicació al projecte i la confiança dipositada en mi. La seua capacitat de treball i la seua generositat han estat motor i estímul als moments més complicats. El paper en l'enfoc dels treballs, en la redacció dels articles o el suport personal han estat fonamentals al llarg de tot aquest camí. La seua actitud envers els alumnes, els doctorands i les pacients són un model en el que ens inspirem els que hem tingut la sort de treballar amb ella. Gràcies.

Al Dr. Francisco Carmona Herrera, codirector d'aquesta tesi, per donar-me l'oportunitat de treballar amb el seu equip de recerca, i per no perdre la fe en la viabilitat del projecte. Les aportacions al disseny dels treballs i l'anàlisi posterior han resultat fonamentals per les publicacions. Va ser un honor compartir els anys de formació sota la seua direcció i ha resultat un exemple professional per a mi.

Al Dr. Gerard Espinosa i el Dr. Ricard Cervera, per obrir-me les portes del servei de malalties autoimmunes de l'hospital, per compartir el seu coneixement de manera amable i generosa. A la Dra Dolors Tàssies i el Dr Joan Carles Reverter, per la seua disponibilitat permanent a l'assessorament en temes d'hemostàsia. A la Dra Odette Viñas, per la seva infinita paciència amb un ginecòleg que volia processar les mostres al laboratori d'immunologia. La seua acollida i la de tot el personal va ser sempre molt amable malgrat les dificultats que lis causava i l'aportació de la Dra Viñas va estar fonamental per a la comprensió de molt aspectes del treball.

Als meus companys de la família del Clínic de Barcelona que al llarg del meu període de formació i especialment, a l'etapa de recerca, van facilitar amb les seues accions i actituds el meu benestar i el del projecte. Menció destacada mereixen els meus companys d'aventura, La Cristina, la Raquel, el Narcís i l'Iñaki. Gràcies per demostrar cada dia que

vaig compartir amb vosaltres que la generositat, la companyonia o l'altruisme no estan renyides amb el rigor i l'excel·lència professional. Enhorabona pel que heu aconseguit.

A l'Iñaki, que va passar de la família clínic a la família que s'escull.

Als meus companys de l'Hospital d'Elda, especialment a la dra María José García Teruel que ha marcat amb la seua actitud assertiva i humana la nostra direcció professional com a servei i ha fet de mi particularment, millor professional i persona. A Nuria Agüero, per les bones converses i els bons consells.

A les pacients que han col·laborat en aquest projecte, per dipositar la seua confiança en aquest xicotet treball d'investigació. Elles són sense dubte el motiu últim de la nostra feina i, amb ella, esperem acompanyar-les i millorar la seua salut.

Per últim, a la meua família. Als més propers, als que sempre han estat al costat d'este projecte durant aquests anys i són el motor que impulsa aquest i la resta de reptes que vindran. Durant el camí, han aparegut Maria, Toni i Elisa que a dia de hui representen totes les il·lusions possibles al meu univers personal. A Maria, la meua companya de viatge, sense ella res del meu món tal i com l'entenc seria possible.

Índice

Abreviaturas	10
Enumeración de los artículos de la tesis.....	12
Capítulo 1. Introducción y antecedentes	13
1.1. Endometriosis. Generalidades.	14
1.2. Etiopatogenia	15
1.3. Diferentes tipos de endometriosis.....	18
1.4. Clínica.....	20
1.5. Diagnóstico	22
1.6. Relación con otras entidades. Comorbilidades.....	24
1.6.1. Autoinmunidad	26
1.6.2 Fibromialgia y fatiga	27
1.6.3 Trastornos de la salud mental	28
1.7. Repercusión en la calidad de vida	29
1.8. Tratamiento	31
1.8.1 Tratamiento médico	32
1.8.2 Tratamiento quirúrgico	34
1.8.3 Técnicas de reproducción asistida	36
1.8.4 Terapias emergentes	37
1.8.5 Algoritmo de tratamiento	38
Capítulo 2. Motivos y justificación de la Tesis	39
Capítulo 3. Hipótesis y objetivos	42
3.1. Hipótesis	43
3.2. Objetivos	45
Capítulo 4. Material, métodos y resultados	47
4.1. Estudio 1	49
4.2. Estudio 2	56
4.3. Estudio 3	64
Capítulo 5. Discusión	73
Capítulo 6. Conclusiones	87
Capítulo 7. Bibliografía	90

Abreviaturas

ACOs: anticonceptivos orales combinados.

ACR: *American College of Rheumatology*.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ANAs: anticuerpos antinucleares.

anti-dsDNA: anti-ADN de doble cadena

AR: artritis reumatoide.

ASRM: *American Society of Reproductive Medicine*.

B-PFSF: Brief Profile of Female Sexual Function.

DE: *deep endometriosis* (endometriosis profunda).

DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

ETV: ecografía transvaginal.

FIV: fecundación *in vitro*.

FM: fibromialgia.

FSDS: *Female Sexual Distress Scale* (escala de distrés sexual femenino).

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

HSDD: *hypoactive sexual desire disorder* (deseo sexual hipoactivo).

IA: inseminación artificial.

IL: interleucina.

LES: lupus eritematoso sistémico.

LFESSQ: *London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire*.

MCS: mental component summary.

miRNA: micro RNA.

NFC: *nerve growth factor* (factor de crecimiento nervioso)

PCS: physical component summary.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SD: *standard deviation* (desviación estándar).

SDF-1: *stromal cell-derived factor-1*.

SF-36: *36 item short form questionnaire*.

SQOL-F: Sexual Quality of Life-Female.

TRA: técnicas de reproducción asistida.

TRV: tabique rectovaginal.

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

La presente tesis está desarrollada en formato de compendio de publicaciones y consta de 9 objetivos principales y de 3 artículos publicados en revistas científicas internacionales. Estos artículos se enumeran a continuación indicando el factor de impacto y el cuartil del año de publicación, según la clasificación del *Journal Citation Report* (JCR).

1. **José Luis Coloma**, M.^a Ángeles Martínez-Zamora, Dolors Tàssies, Joan Carles Reverter, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Francisco Carmona **“SEROLOGICAL AUTOIMMUNE PROFILE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN DEEP AND NON-DEEP ENDOMETRIOSIS PATIENTS”** Journal of Reproductive Immunology. 2023; Volumen 156. 103827

Factor de Impacto (2021): 3.993 Cuartil: 2º Reproductive Biology

2. **José Luis Coloma**, M.^a Ángeles Martínez-Zamora, Antonio Collado, Meritxell Gràcia, Mariona Rius, Lara Quintas, Francisco Carmona **“PREVALENCE OF FIBROMYALGIA AMONG WOMEN WITH DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS”** International Journal of Gynecology and Obstetrics 2019; Volumen 146 Número 2: páginas 157-163.

Factor de Impacto (2019): 2.21 Cuartil: 2º Obstetrics & Gynecology

3. M.^a Ángeles Martínez-Zamora, **José Luis Coloma***, Meritxell Gràcia, Mariona Rius, Camil Catelo-Branco, Francisco Carmona. **“LONG-TERM FOLLOW-UP OF SEXUAL QUALITY OF LIFE AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY IN PATIENTS WITH DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS.”** Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2021; Volumen 28, Número 11. Pág 1912-1919

*M.^a Ángeles Martínez y José Luis Coloma son coautores de este artículo.

Factor de Impacto (2021): 4.31 Cuartil: 1º Obstetrics & Gynecology

Capítulo 1. Introducción y antecedentes

1.1. Endometriosis. Generalidades

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica, benigna, caracterizada por el crecimiento extrauterino de glándulas y estroma endometrial, afectando a varias localizaciones de la anatomía pélvica e incluso extrapélvica. Este tejido ectópico, al igual que el eutópico, es hormono-dependiente, y los cambios periódicos asociados a los ciclos hormonales conllevan procesos inflamatorios que justifican muchos de los síntomas que sufren las pacientes afectas. La endometriosis constituye una de las enfermedades más frecuentes en edad reproductiva con prevalencias estimadas en torno al 10%.¹

Los síntomas asociados más frecuentes son la dismenorrea, el dolor pélvico crónico, la esterilidad y la dispareunia.² Además, la endometriosis puede suponer un factor de riesgo para que se produzcan abortos.³ Todo ello justifica que la endometriosis tenga un impacto importante en la calidad de la vida de las pacientes que la sufren,⁴ y suponga una causa importante de absentismo escolar y laboral, con el consecuente impacto en la salud pública y productividad laboral. Por ejemplo, un trabajo prospectivo realizado en 10 países europeos en 2008 cuantificaba en unos 10.000 € por paciente el coste anual que implicaba el padecimiento de la enfermedad, incluyendo en este cálculo el coste de la atención médica directa y la pérdida de productividad.⁵ En la misma línea se sitúan datos de publicaciones americanas, que estiman que las pacientes con endometriosis suponen un gasto en términos sanitarios tres veces mayor que los controles sin la enfermedad [16.573\$ (Desviación Estándar (SD) = 21.336\$) versus 4.733\$ (SD = 14.833\$), incrementando de media 10.000 \$ anuales el gasto por paciente.⁶

Otro aspecto destacable relacionado con la enfermedad es el retraso en el diagnóstico. Datos derivados de estudios actuales estiman que desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de la enfermedad pasan entre 4 y 11 años.^{7,8} Este retraso en el diagnóstico es constante en todos los países, lo que implica que también se da en sociedades con sistemas universales de salud y con dotaciones económicas respetables por ciudadano. Son muchos los factores que influyen en este retraso, incluyendo la normalización de los síntomas (la menstruación debe ser dolorosa), la ausencia de biomarcadores necesarios o suficientes para el diagnóstico, la inmensa variabilidad clínica de la enfermedad o la poca relación existente entre la cantidad de enfermedad

histológica y la gravedad de los síntomas experimentados. El paradigma de diagnóstico histológico defendido hasta hace poco tiempo por múltiples sociedades científicas y que basaba el diagnóstico definitivo en la realización de una laparoscopia podría ser uno de los factores que más influencia presenta en este retraso en el tratamiento. Por ello, varios expertos en este campo han publicado artículos conjuntos en los que instan a utilizar preferentemente técnicas diagnósticas basadas en aspectos clínicos, iniciando precozmente tratamientos que aporten alivio a las pacientes, disminuyan la progresión de la enfermedad y disminuyan las secuelas.⁸

En el tratamiento de la endometriosis podemos utilizar terapias médicas y técnicas quirúrgicas. La decisión de qué terapias utilizar y cuándo hacerlo depende de múltiples factores, como la edad, el deseo genésico, la intensidad de los síntomas, la localización y afectación de determinados tejidos por el endometrio ectópico, entre otros, y siempre teniendo en cuenta los riesgos inherentes a los tratamientos utilizados y los potenciales beneficios a obtener. Es cierto que muchas pacientes afectas de endometriosis acabarán sometiéndose a un tratamiento quirúrgico (a veces varios, situación que debería limitarse al mínimo), pero también que la inmensa mayoría requerirán terapia médica a largo plazo. Los objetivos de las terapias médicas serán inhibir la ovulación y las menstruaciones manteniendo un ambiente hormonal lo más estable posible basándonos en el concepto de que la respuesta en el endometrio eutópico y ectópico son muy similares. Dos cosas hay que tener claras de este tratamiento médico: 1. Estas terapias son sintomáticas y no citorreductoras (les lesiones permanecerán y podrán empeorar con el cese de estas terapias) 2. Estas terapias deben ser concebidas como terapias a largo plazo, crónicas, como pasa con otras enfermedades inflamatorias crónicas.⁸

1.2. Etiopatogenia

Aunque se conoce bien la relación de la endometriosis con la actividad hormonal ovárica de la mujer, la etiopatogenia de esta enfermedad no es bien conocida. Existen varias teorías que intentan explicar el origen de esta enigmática enfermedad (**Tabla 1**). La más aceptada es la de **Sampson o teoría de menstruación retrógrada**,⁹ en la que habría un paso de células endometriales viables a través de las trompas desde la cavidad endometrial a las zonas de implantación. Existen datos consistentes que demuestran la presencia de

menstruaciones retrógradas en un porcentaje alto de mujeres; asimismo la existencia de factores que supongan una dificultad al flujo anterógrado menstrual supone un aumento de prevalencia de endometriosis.¹⁰ Como es lógico pensar, la exposición repetida a menstruaciones retrógradas aumentará la probabilidad de padecer endometriosis. Es ampliamente aceptado que el cambio de patrones menstruales experimentados por las mujeres que viven en países desarrollados explica, al menos en parte, el aumento de la prevalencia de la enfermedad en las últimas décadas. Las menarquias precoces, el retraso de la maternidad, la disminución del número de hijos por mujer o el acortamiento de la lactancia suponen un aumento de ciclos ovulatorios y de menstruaciones repetidas con el consecuente aumento del riesgo de implantación ectópica del endometrio.¹¹ La distribución anatómica de las lesiones endometriósicas más frecuentes también refuerza la viabilidad de esta teoría, ya que los implantes se localizan más frecuentemente en el compartimento posterior de la pelvis y en la hemipelvis izquierda. La propensión a que las lesiones implanten en el fondo de saco vaginal se explica por la acumulación del flujo menstrual regurgitado en esta zona debido a la gravedad. Las características anatómicas de la zona anexial izquierda, aislada del resto de la cavidad abdominal por el colon sigmoide, podrían justificar que las células endometriales regurgitadas a través de la trompa izquierda no entraran en la circulación peritoneal (en el sentido de las agujas del reloj) y quedaran a salvo del sistema de eliminación de los macrófagos, facilitando la adhesión, implantación y crecimiento de células endometriales en esta hemipelvis.¹²

Sin embargo, esta teoría no explica diversas situaciones, como la presencia de endometriosis fuera de la cavidad abdominal, la afectación por esta entidad en mujeres sin útero o incluso en hombres. Cada vez más se está dando importancia al papel que tienen las **células madres (*stem cells*)** de la médula ósea y de otras localizaciones en la patogénesis de la enfermedad. También existen cada vez más evidencias del aumento de expresión de factores implicados en la migración e implantación ectópica de células pluripotenciales desde la médula ósea y el propio endometrio en la endometriosis. Uno de estos factores es el *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1), una citocina implicada en la migración de células pluripotenciales mesenquimales y hematopoyéticas. La expresión de SDF-1 está estimulada en las células endometriales de los implantes por los estrógenos y está sobreexpresión aumenta la migración de células pluripotenciales preferencialmente a ellos.¹³ El bloqueo del receptor de SDF-1 tiene como resultado la inhibición de las lesiones ectópicas en modelos animales, dando a entender que el flujo migratorio de estas

células es crucial para la enfermedad, así como también señala una potencial diana para tratamientos futuros.¹⁴ Además existen evidencias de la presencia de *stem cells* derivadas de lesiones de endometriosis en sangre de ratones, implicando que esta migración hemática tiene un papel en la generación de lesiones a distancia, fuera de la cavidad peritoneal.¹⁵

Otra teoría sería la de **metaplasia celómica**, que implicaría que el epitelio celómico que recubre la serosa del peritoneo, del ovario o incluso de la pleura, experimenta un cambio metaplásico hacia endometrio.¹⁶ Esto explicaría casos de endometriosis que afecta a cavidad pleural, endometriosis en niñas prepuberales o incluso endometriosis en pacientes con agenesias uterinas que carecen de endometrio “nativo”.¹⁷ Los agentes responsables de dicha transformación no se han definido claramente, aunque en algunos estudios se ha apuntado a que diversas sustancias químicas podrían actuar como disruptores endocrinos y promover esta diferenciación. Por otro lado, algunos autores defienden que el estímulo para estos cambios metaplásicos puede ser también endógeno (hormonal o inmunológico), estimulando así la diferenciación de células peritoneales en células endometriales. En este último supuesto, y a pesar de las similitudes con la teoría de la metaplasia celómica, defienden conceptualmente una teoría separada, llamada de la **inducción**.¹⁸

Tabla 1. Teorías etiopatogénicas (original)

TEORÍAS ACTUALES SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS
1. Teoría de la menstruación retrógrada o de Sampson
2. Teoría de las células progenitoras (<i>stem cell</i>)
3. Teoría de la metaplasia celómica
4. Teoría de la inducción
5. Teoría de los conductos de Müller

Por último, la **teoría de conductos de Müller** aberrantes explicaría la presencia de endometriosis en ligamentos úterosacos y fondo de saco de Douglas. La migración aberrante o diferenciación de las células de los conductos de Müller podrían suponer una siembra anómala de estas células en el compartimento posterior y un desarrollo posterior de endometriosis en estas localizaciones.^{11,18}

1.3. Diferentes tipos de endometriosis

En la literatura científica está ampliamente aceptado la existencia de 3 tipos de endometriosis pélvica^{1,19-22} que, como se ha comentado, son el resultado de los procesos patogénicos descritos con anterioridad. Conocer estas variantes de la enfermedad es importante porque cada una de ellas presenta características diferenciales en cuanto a la clínica, el tratamiento o la asociación con otras entidades.

- **Endometriosis superficial.** Las lesiones endometriósicas se localizan en la superficie del peritoneo de la pelvis, también incluyendo al ovario.
- **Endometrioma ovárico.** El endometrioma se caracteriza por una formación quística ovárica, de tamaño variable, de contenido hemático denso y tapizado por células endometriales. Aunque como hemos comentado, su origen difiere según autores y teorías, parece que tendría un origen diferente a la mayoría de quistes benignos, ya que sería la consecuencia de la invaginación a partir de un punto “estigma” de contenido extraovárico, formando un pseudoquiste rodeado con una doble capa de parénquima ovárico.^{21,23} El tratamiento quirúrgico escisional de esta entidad, tan utilizado anteriormente, lleva siempre emparejado una lesión de corteza ovárica sana con su correspondiente afectación a la reserva folicular de la paciente, implicación no menor en situaciones que, como veremos, tienen en la conservación de la fertilidad uno de sus objetivos.
- **Endometriosis profunda (*Deep endometriosis*; DE).** Se trataría de lesiones endometriósicas en forma de nódulos y/o placas que pueden afectar e infiltrar en profundidad parametrios, fondo de saco de Douglas, ligamentos úterosacos, fórnix vaginal, uréteres, músculo detrusor de la vejiga o sigma. Son características de esta entidad la multifocalidad,²⁴ y si nos basamos en la teoría de Sampson, la invasión y la progresión,²⁵ debido a la presencia de fenómenos hormonales y proinflamatorios a partir de la siembra. Por su extensión y afectación multifocal,

es el subtipo que asocia con más frecuencia cuadros clínicos más graves, con mayor afectación de la calidad de vida y más asociaciones con otros fenómenos patológicos. Se ha definido, de forma arbitraria, como lesiones endometriósicas con infiltración mayor a 5 mm por debajo de la superficie peritoneal¹⁹ o, en el estudio histológico, como lesiones que infiltran la *muscularis propria* de órganos cercanos al útero, como por ejemplo vejiga, intestino con o sin oclusión, o uréter con o sin uréterohidronefrosis asociada.²⁶

El sistema de estadificación de la endometriosis más utilizado es el de la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM; *American Society of Reproductive Medicine*) publicado inicialmente en 1985 y revisado posteriormente en 1997.²⁷ Es una clasificación basada en la descripción de hallazgos quirúrgicos en las pacientes durante la cirugía, centrada en la presencia de lesiones compatibles con endometriosis en peritoneo pélvico y ovárico (superficial o endometriomas) y en la presencia de adherencias (laxas o firmes) y/o la obliteración del fondo de saco de Douglas. Asigna una puntuación a cada uno de estos elementos, clasificando la enfermedad en mínima, leve, moderada y grave. En general la endometriosis superficial correspondería con grados mínimos o leves, los endometriomas unilaterales de > 3 cm con los moderados y los bilaterales con o sin afectación del saco de Douglas con los graves. A pesar de su amplio uso, son muchas las limitaciones que presenta y las numerosas críticas que se le han realizado. Es una clasificación que precisa un acto quirúrgico y no presenta correlación con la frecuencia ni la gravedad de los síntomas experimentados por la paciente ni tampoco predice de forma aceptable su pronóstico reproductivo²⁸. Tampoco es capaz de predecir la respuesta al tratamiento, el riesgo de recurrencia, la afectación de la calidad de vida, o el riesgo de presentar otras enfermedades asociadas. Otra de las limitaciones de la clasificación de la ASRM es que no tiene en cuenta la enfermedad extrapélvica. Están descritas ampliamente en la literatura formas y afectaciones extrapélvicas, viscerales, nerviosas, torácicas, sobre cicatrices quirúrgica, etc. Lógicamente, debido a todo esto, han sido mucho los intentos de desarrollar nuevas clasificaciones, algunos recientes, como la clasificación AAGL²⁹ (*American Association of Gynecologic Laparoscopists*) u otros sistemas para la descripción de la enfermedad como el sistema Enzian.³⁰ Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, la *World Endometriosis Society* publicó un documento de consenso en 2017 destacando como unas de las conclusiones

fundamentales la no existencia de una clasificación que se correlacionara aceptablemente con la clínica, haciendo énfasis en la necesidad de mejorar en este aspecto e instando a las sociedades científicas y de pacientes a un uso exhaustivo de sistemas de recogida de datos quirúrgicos y clínicos para mejorar la clasificación de la enfermedad en el futuro.³¹

Todas estas limitaciones que complican mucho la clasificación y el tratamiento de la enfermedad, y que suponen un enigma y un reto para la comunidad científica, han llevado a no pocos autores a reconsiderar el enfoque patogénico y clínico de la entidad considerando la endometriosis como un proceso que va más allá de las lesiones pélvicas. Aunque el foco pélvico es innegable, debido a la frecuencia de las lesiones en pelvis y su clínica inicial, **la endometriosis debe ser considerada una enfermedad sistémica, afectando en múltiples puntos al metabolismo** (por ejemplo del hígado o del tejido adiposo), **creando procesos inflamatorios globales y cambiando la expresión de genes en el sistema nervioso central** que se relacionan con fenómenos de sensibilización central o trastornos psiquiátricos.²² Cada vez existen más voces que abogan por esta nueva perspectiva que podía ayudarnos a comprender algunos enigmas de la enfermedad y sus múltiples asociaciones.

1.4 Clínica

La presentación clínica de la endometriosis es muy variable, con porcentajes de pacientes asintomáticas no despreciables, incluso del 20-25%³². Sin embargo, los síntomas más frecuentemente asociados a la enfermedad son la dismenorrea (80%) y la dispareunia (30%).¹¹ Otros síntomas que pueden aparecer son el dolor pélvico crónico o no cíclico, la disquecia (dolor o/y dificultad a la defecación), la disuria o síntomas gastrointestinales. Un concepto interesante es que se ha demostrado la correlación entre la localización de la endometriosis y la intensidad y tipo de síntomas padecidos por las pacientes. Por ejemplo, la presencia de adherencias en el fondo de saco de Douglas se asocia a la frecuencia y gravedad de dismenorrea. La dispareunia está relacionada con la afectación de los ligamentos úterosacos y la proporción de pacientes con dolor pélvico crónico o no cíclico aumenta con la afectación intestinal. La disquecia se relaciona con afectaciones de la vagina o del tabique rectovaginal (TRV).³³

El síntoma más frecuente, la dismenorrea, no es específico de la endometriosis. Sin embargo, existen situaciones que nos han de hacer sospechar algo más que una dismenorrea primaria, destacando la progresión de los síntomas, es decir, empeoramiento a lo largo del tiempo o la asociación con alguno de los síntomas descritos anteriormente. Asimismo, la dismenorrea primaria suele responder consistentemente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).²² El mecanismo que explicaría el dolor excesivo con la menstruación en pacientes con endometriosis sería la producción aumentada de prostaglandinas y otras sustancias inflamatorias en la cavidad peritoneal por parte de los implantes de endometrio ectópico, hecho asociado a hipercontractibilidad uterina e isquemia.³⁴ Muchos trabajos han relacionado, además de estos fenómenos inflamatorios, otros mecanismos que explican esta progresión del dolor, destacando mecanismos de dolor neuropático, que implican un daño directo y una disfunción del sistema nervioso periférico a nivel de la pelvis.³⁵⁻³⁷ Se ha demostrado la infiltración de las fibras nerviosas pélvicas por parte de células del estroma endometrial,³⁵ unido a un ambiente proinflamatorio con activación celular por parte de mastocitos, secreción de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) y producción elevada de factor de crecimiento nervioso (NGF; *Nerve Growth Factor*). Estos factores promueven el desarrollo de terminaciones nerviosas, el aumento de número de neuronas y contribuyen a la persistencia del dolor inflamatorio.³⁷ Todo ello acaba produciendo un círculo vicioso de inflamación, neo-angiogénesis, neotrofismo y aparición de hiperalgesia.³⁶ Muchas mujeres con endometriosis, especialmente aquéllas con formas graves, acaban experimentando dolores intensos y desproporcionados frente a estímulos de baja intensidad que no deberían producir dolor. Además, la estimulación continua por estímulos nociceptivos a nivel del sistema nervioso central puede llevar a reorganizaciones y cambios neuronales, en un cuadro descrito como sensibilización central, relacionado a su vez con la aparición de otros fenómenos perceptivos del dolor sistémico e incluso de la esfera psiquiátrica.³⁸

Otro de los síntomas asociados a la endometriosis es la esterilidad. Entre el 25-50 % de las pacientes con esterilidad tendrán endometriosis y entre el 30 y el 50 % de las pacientes con endometriosis padecen esterilidad.³⁹ Los mecanismos que explican esta asociación vuelven a ser múltiples, pero podríamos destacar el efecto deletéreo directo del ambiente proinflamatorio endometriósico sobre los oocitos, la posible presencia de adherencias pélvicas con la distorsión anatómica y funcional del aparato reproductor, especialmente

en las trompas, o la alteración en el patrón de expresión génica del endometrio que podría resultar en alteraciones de la receptividad endometrial.²²

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico inicial de endometriosis está basado en un cuadro clínico compatible con el descrito anteriormente al que debemos añadir una exploración física dirigida. La anamnesis detallada es pues, fundamental, tanto general como centrada en patrones menstruales, deseo genésico, relaciones sexuales o aspectos psicológicos. En la exploración ginecológica, la realización de un tacto bimanual en manos de profesionales entrenados puede poner de manifiesto la presencia de nódulos en los ligamentos úterosacros dolorosos al tacto, la presencia de placas en el TRV o torus uterino o la presencia de masas anexiales (por ejemplo endometriomas). La ocupación pélvica o fijación de útero y anejos pueden sugerir presencia de cuadros adherenciales compatibles con endometriosis. Ahora bien, una exploración física normal no excluye la presencia de la enfermedad.²⁶

A pesar de todo lo señalado, el método diagnóstico definitivo de la endometriosis, ampliamente aceptado hasta hace pocos años, era un diagnóstico anatomopatológico, lo que implicaba, salvo en contadas excepciones, la realización de un procedimiento quirúrgico. Prueba de ello es que existe una exhaustiva descripción en la literatura de los pasos para la realización de una buena cirugía diagnóstica, especialmente por laparoscopia⁴⁰, con la recomendación de toma de biopsia de las lesiones tanto típicas como atípicas. El objetivo era la confirmación histológica de tejido ectópico compatible y la determinación de su infiltración en el peritoneo; profundidades mayores a 5 mm están clasificadas como lesiones de endometriosis profunda (DE).^{19,41} Otro hecho anteriormente comentado que revelaba la importancia de la exploración quirúrgica es que la clasificación más utilizada a día de hoy en la literatura científica continua siendo la de la ASRM, eminentemente quirúrgica.²⁷ Este método diagnóstico invasivo ha ido cambiando progresivamente en los últimos años, por un lado porque muchas pacientes responden al tratamiento médico y no requieren cirugía, y por otro lado porque las pruebas

de imagen han presentado una mejoría notable en el diagnóstico no invasivo de la endometriosis.⁴²

Por ello, con el objetivo primordial de disminuir el número de procedimientos quirúrgicos para la confirmación de endometriosis, en los últimos años se han desarrollado técnicas no invasivas para su diagnóstico. Destacan las pruebas de imagen, especialmente la ecografía transvaginal (ETV) tan utilizada por los ginecólogos, muy precisa para el diagnóstico de endometriomas (Sensibilidad del 93% y especificidad 95%),⁴³ y con una sensibilidad y especificidad creciente para el diagnóstico de endometriosis profunda que afecta al fondo de saco de Douglas, ligamentos úterosacros y otras localizaciones pélvicas como vejiga o recto-sigma.⁴⁴ Además, esta técnica, incapaz anteriormente de diagnosticar con precisión lesiones peritoneales superficiales o adherencias, comienza a serlo en manos expertas y en centros especializados.⁴⁴ La resonancia magnética nuclear (RMN) se ha utilizado complementariamente a la ETV, teniendo mejores resultados en la caracterización de endometriosis que afectan a sistema urológico alto (uréteres) y otras lesiones situadas fuera de la pelvis pero con tasas similares a la ETV para el diagnóstico de enfermedad pélvica y endometriomas.^{43,45} La enfermedad peritoneal también escapa en muchos casos a la RNM. Otras técnicas como la tomografía computerizada, el enema de Bario y la ecografía transrectal se utilizan actualmente de forma excepcional en casos seleccionados complementando a las anteriores.

A pesar de las limitaciones que presentan las técnicas de imagen y los cuadros clínicos tan heterogéneos e inespecíficos, son muchos y cada vez más los autores que defienden que el diagnóstico histológico de la enfermedad y por tanto, la cirugía, no serían obligatorios.^{11,26} Un diagnóstico de sospecha, basado en una buena anamnesis, exploración física y pruebas de imagen sería suficiente para el inicio de estrategias terapéuticas que evitarían retrasos en el diagnóstico y podrían tener potenciales beneficios en la calidad de vida de la paciente y la progresión de la enfermedad. De hecho, las sociedades científicas así lo reflejan ya en sus guías clínicas.^{11,46}

Numerosos estudios han buscado encontrar biomarcadores que ayuden al diagnóstico y/o manejo de la enfermedad pero ninguno reúne la suficiente precisión para hacerlo. El papel del CA-125, utilizado anteriormente como marcador para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, ha quedado en desuso por no demostrar utilidad. Otros marcadores

estudiados son la IL-6, IL-8, CCL5, CCL2; VEGF, Ca19.9, el PGP 9.5 (marcador de fibra neural) o el CYP19 (marcador hormonal).⁴⁷ Una revisión de la Cochrane⁴⁸ concluye que no existe ningún marcador biológico que sólo o en combinación pueda ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad, ya que la evidencia al respecto es pobre e insuficiente. Por tanto, los test biológicos solo tienen cabida en el marco de la investigación clínica.⁴⁸

En los últimos años, los esfuerzos en investigación se han centrado en buscar nuevos marcadores que ayuden en algún momento al clínico en el manejo de la enfermedad. Uno de los más prometedores son los microARN (miRNA) circulantes, ya que son moléculas estables y presentan patrones muy específicos.¹¹ miR-125-5p presenta el mayor potencial para el diagnóstico aislado, aunque la combinación de varios de ellos, miR-125-5p, miR-451^a y miR-3613-5p mejora aún más la capacidad de distinción entre pacientes sanas y afectas.⁴⁹ Recientemente, se han llevado a cabo varias publicaciones de grupos franceses que buscan definir un patrón de expresión de estos miRNA en saliva, tratando de buscar un patrón determinado (*miRNA signature*) que permita el diagnóstico precoz y fiable de esta enfermedad.⁵⁰

1.6. Relación con otras entidades. Comorbilidades

Lejos de ser una entidad aislada, la endometriosis presenta en gran medida asociaciones con otras patologías. A lo largo del tiempo se han ido recabando datos que asocian la presencia de la enfermedad con múltiples entidades nosológicas, algunas pertenecientes a campos tan dispares como enfermedades psiquiátricas o enfermedades neoplásicas. Estas asociaciones pueden justificarse por el hecho de compartir procesos patogénicos comunes como la inflamación sistémica o alteraciones del sistema inmune, o porque estas entidades son consecuencia de cambios producidos por la propia endometriosis. En realidad, la causalidad de estas asociaciones permanece poco clara, aunque el estudio específico de estas relaciones podría aportar información muy valiosa sobre la comprensión de la propia enfermedad.

Los datos derivados del análisis del estudio Nurses' Health Study II (1989-2009) mostraron que las pacientes con endometriosis confirmada por laparoscopia presentaban mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria argumentando que la endometriosis

asociaba procesos inflamatorios sistémicos, un aumento del estrés oxidativo y un perfil lipídico aterogénico.⁵¹ Todos estos fenómenos, unidos a un incremento de la producción de factores procoagulantes e incremento de la reactividad plaquetar podrían asimismo aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. De hecho, diferentes estudios han demostrado que las pacientes con endometriosis se encuentran en un estado procoagulante con consecuencia de un incremento de la expresión de factor tisular, de micropartículas procoagulantes y de cambios modestos en los parámetros de coagulación, aunque la asociación clínica con los eventos trombóticos no se ha demostrado de forma concluyente.⁵² Otras alteraciones descritas en pacientes con endometriosis implican vías metabólicas del consumo y almacenamiento de energía. Por ejemplo, está descrito una reducción de la población de células madre adipocitarias, así como un efecto anoréxico producido por una expresión genética hepática alterada, con una disfunción importante en el metabolismo de los lípidos.⁵²

Tabla 2. Enfermedades asociadas con endometriosis (original)

Enfermedades autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico (LES) Artritis reumatoide (AR) Esclerodermia Síndrome de Sjögren Fibromialgia (FM) Enfermedad de Graves-Basedow Hipotiroidismo.
Fenómenos alérgicos	Asma Atopias Enfermedad celíaca.
Enfermedad inflamatoria intestinal	Colitis Ulcerosa /Enfermedad de Crohn
Neoplasias ginecológicas	Ovario Mama
Neoplasias no ginecológicas	Melanoma Linfoma no Hodgkin.
Enfermedad cardiovascular	Hipertensión Dislipemia Ictus

Estos son sólo algunos ejemplos de asociaciones de endometriosis con otras entidades nosológicas pero las comorbilidades descritas son múltiples,^{53,54} tal y como se resume en la **Tabla 2**. Atención especial en este trabajo merece la asociación de la endometriosis con los fenómenos autoinmunes, los que cursan con fatiga crónica, y esta asociación con alteraciones de la esfera psiquiátrica y neurológica.

1.6.1 Autoinmunidad

Existe evidencia consistente para afirmar que la disfunción del sistema inmune es un fenómeno protagonista en la patogénesis de la enfermedad. Investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han detectado múltiples anomalías inmunológicas. La producción aumentada de citoquinas proinflamatorias, el aumento de macrófagos en el líquido peritoneal, las alteraciones en las vías de activación de células B o anomalías en la función de células B/T son algunos ejemplos de esta disfunción inmunológica.⁵⁵ Además, el patrón de expresión de genes implicados en la respuesta inmune en leucocitos periféricos fue diferente en pacientes con endometriosis respecto a pacientes sin la enfermedad, y similar al patrón asociado a otros trastornos inflamatorios crónicos no ginecológicos.⁵⁶ Respecto a la asociación con otras entidades autoinmunes, existen revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes que encuentran un aumento del riesgo de comorbilidad entre este tipo de patologías, incluyendo LES, síndrome de Sjögren, AR o trastornos tiroideos de base autoinmune.⁵⁷ De hecho, la endometriosis parece asociar fenómenos característicos de estas enfermedades autoinmunes, como la presencia aumentada de autoanticuerpos.⁵⁸ Estudios previos han evaluado la presencia de autoanticuerpos en la enfermedad que deben de estar presentes y son parte de criterios diagnósticos y pronósticos en otros trastornos autoinmunes destacando el LES.^{59,60} La lista de autoanticuerpos estudiados es larga. Entre ellos se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANAs), anti-cardiolipinas, anti- α enolasa, anti-ADN, Ac anti anhidrasa carbónica, Ac antiperodixasa tiroidea, antilaminina 1, antisurvivina, antitropomiosina 3, AC antitropomodulina o los anticuerpos antiendometriales entre otros.⁶¹ **Estos datos refuerzan la idea de que las alteraciones autoinmunes tienen un papel preponderante en la patogénesis de la enfermedad, como causa, consecuencia, o ambas, y abre la puerta a nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos.**

1.6.2 Fibromialgia y fatiga

Se ha descrito que la fatiga es un síntoma asociado a la endometriosis, convirtiéndose en uno de los más frecuentes e incapacitantes.⁶² Evidentemente, este hecho puede ser atribuido al dolor u otros síntomas. Sin embargo, existen estudios que señalan que la prevalencia de fatiga grave es más del doble en pacientes con endometriosis comparadas con pacientes sanas y esta asociación está corregida por factores confusores como el dolor, las alteraciones del sueño, la depresión, el estrés laboral, la maternidad o el índice de masa corporal, concluyendo que la fatiga sería un efecto independiente de la endometriosis no atribuible a otros síntomas.⁶³ No se conoce en la actualidad exactamente la causalidad de esta asociación aunque se han postulado varias explicaciones. La relación de la endometriosis con el estrés podría ser una de las más evidentes, ya que el estrés relacionado con la vivencia de la enfermedad y las interacciones vitales determinan una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Una activación crónica de este eje puede derivar en un agotamiento adrenal, que podría ser una de las explicaciones para este aumento en la prevalencia de la fatiga.⁶⁴ Por otro lado, se ha descrito una asociación consistente entre la presencia de citocinas inflamatorias y fatiga (la fatiga también es un síntoma frecuente en otras enfermedades inflamatorias sistémicas), sugiriendo que las respuesta inmune mediada por citocinas podría jugar un papel determinante en la aparición de este trastorno.⁶⁵ Por último, existe una asociación clara entre fatiga e insomnio, que a su vez es mucho más frecuente en pacientes con endometriosis que en pacientes sin la enfermedad.⁶³

Otra asociación destacada en la que se ha puesto el foco en trabajos relativamente recientes es la FM. La FM se podría definir como un síndrome doloroso generalizado, caracterizado por alteraciones del sueño, fatiga y múltiples síntomas dolorosos de naturaleza idiopática. Se calcula que podría afectar a un 2,1% de la población mundial, 2.31 % de la población europea y al 2.40% de la población española.⁶⁶ Su padecimiento se asocia a una disminución de la calidad de vida de las pacientes y en un enorme coste económico para la sociedad debida a su alta prevalencia. En España se calcula en 12993 millones de € anuales⁶⁶. La asociación entre endometriosis y FM se ha observado en varios trabajos^{53-54,67} aunque existen otros previos que no han demostrado esta asociación.⁶⁸ El estudio de esta relación resulta especialmente interesante para la

comprensión de los fenómenos patogénicos de dolor que pueden compartir ambos trastornos. Uno de los más interesantes son los que conocemos como procesos de **sensibilización central**, que podríamos definir como fenómenos de remodelado neuronal que implican cambios en la interpretación de estímulos, concretamente estímulos de dolor. Estas pacientes interpretarían como dolorosos estímulos que no deberían serlo, apareciendo fenómenos de **hiperalgesia**. Estudios en ratones con endometriosis han descrito que estos presentan sensibilidad aumentada a estímulos dolorosos, así como también más tendencia a estrés, ansiedad y depresión.⁶⁹ Estudios en humanos con técnicas de imagen, concretamente con RMN, también han sido capaces de demostrar cambios anatómicos en el sistema nervioso central, con disminución de volumen en áreas de sustancia gris relacionadas con el procesamiento de información sensitiva y emocional.⁷⁰ Este campo apasionante será ampliado detalladamente en el apartado de discusión.

1.6.3. Trastornos de la salud mental

Existe evidencia científica que demuestra un alto grado de asociación entre la endometriosis y prácticamente todos los trastornos mentales, especialmente depresión, ansiedad, trastorno de uso de sustancias y trastorno bipolar.⁷¹⁻⁷³ Se estima que aproximadamente un tercio de mujeres con endometriosis requerirán alguna atención por parte de los equipos de salud mental. La relación entre endometriosis y salud mental es bidireccional.^{72,73} Las mujeres diagnosticadas de endometriosis tienen más riesgo de padecer un trastorno mental que las mujeres sin endometriosis. En la otra dirección, mujeres con trastornos mentales, tienen más probabilidades de ser diagnosticadas posteriormente de endometriosis.⁷³ **(Tabla 3)**

Tabla 3. Trastornos mentales más prevalentes en mujeres con endometriosis que en mujeres sanas (Original)

Endometriosis y trastornos mentales
Trastorno por uso de alcohol y/o otras sustancias
Trastornos depresivos
Trastornos de ansiedad y relacionados con el estrés
TDAH
Trastorno Bipolar
Trastorno de la conducta alimentaria
Trastorno de personalidad
Trastorno psicótico no afectivo

Una de las comorbilidades más descritas en la endometriosis es la depresión, especialmente las formas más graves de endometriosis que cursan con síntomas dolorosos más intensos o persistentes, pero también la ansiedad.⁷⁴ Se estima una prevalencia de entre el 10 % al 86 % para la depresión y del 10 % al 79 % para la ansiedad, mientras que la prevalencia global de trastornos depresivos y de ansiedad en mujeres en edad reproductiva oscila entre el 4,5 % y el 7 % y entre el 5,5 % y el 6 % respectivamente.⁷⁵ Estos trastornos psiquiátricos pueden atribuirse al impacto de todo el conjunto de síntomas que pueden suponer una dificultad al desarrollo personal de las afectadas. Sin embargo, existen trabajos que sugieren un efecto directo de la enfermedad, a través de procesos inflamatorios crónicos en el sistema nervioso central. Estos datos apoyan la idea de que la inflamación crónica sistémica comporta cambios de expresión génica cerebral.²²

1.7. Repercusión en la calidad de vida

Como hemos visto hasta ahora, la endometriosis es una enfermedad crónica que tiene múltiples consecuencias en múltiples esferas de la salud de la mujer. Con el tratamiento, en la práctica clínica se suele medir la mejoría de la enfermedad en términos de mejora del dolor y la reducción de las lesiones endometriósicas. Sin embargo, las pacientes aparte de valorar la disminución del dolor, valoran especialmente la efectividad del tratamiento

a través del incremento de su sensación de bienestar y su capacidad de desempeñar su actividad diaria de forma satisfactoria, mejorando su calidad de vida.

En los últimos años ha habido un **interés creciente en el efecto que tiene la endometriosis en la calidad de vida** de las pacientes que la sufren. Este impacto se ha intentado cuantificar a través de cuestionarios específicos y generales, entre el que destaca el “36-Item Short Form (SF-36)” Questionnaire.⁷⁶ Es un cuestionario que a través de 36 conceptos agrupados en 8 dimensiones, evalúa diferentes esferas relacionadas con la calidad de vida, diferenciando aspectos físicos y emocionales/mentales. Inicialmente, recogidas de datos de pequeños grupos de pacientes revelaron el impacto en el día a día fundamentalmente debido al dolor intenso.⁷⁷ Estos datos fueron corroborados y ampliados por estudios con mayor número de pacientes, en los que claramente se describía una disminución en parámetros de calidad de vida tanto en la esfera física como en la mental.⁷⁸ Uno de los más extensos y llevado a cabo en 10 países diferentes, describía una disminución de las puntuaciones en las 8 dimensiones del SF-36 comparadas con mujeres sanas americanas, con diferencias significativas ($p < 0.01$) en todas ellas.⁷⁹ Además, cuantificaba en un 51 % las pacientes que se habían visto afectadas en su trabajo por la endometriosis, y en un 50% en las que sus relaciones afectivas se habían visto influidas negativamente por esta situación. Otro estudio multicéntrico corroboraba esta disminución de la calidad de vida afectando a todos los países estudiados y a todas las etnias, estimando que cada mujer perdía una media de 10.8 horas semanales de trabajo, fundamentalmente por la pérdida de productividad. Esta pérdida de productividad en el trabajo se traducía en costes significativos por mujer a la semana, desde 4\$ en Nigeria a 456\$ en Italia.⁵

Mención particular merece la afectación de la **calidad de vida sexual**. La salud sexual es un aspecto fundamental de la calidad de vida, y está influenciada por problemas de salud, entre los que tienen especial importancia los trastornos ginecológicos.⁸⁰ Si tenemos en cuenta que la endometriosis, especialmente las formas de endometriosis profunda con afectaciones del TRV y ligamentos úterosacros, van a asociar **dispareunia y dolor pélvico crónico**, no es extraño pensar que esta **enfermedad comportará mayor riesgo de disfunciones sexuales**.⁸¹⁻⁸² En estudios recientes, algunos autores han descrito una disminución en la calidad de vida sexual en estas pacientes, cuantificada a través de cuestionarios especialmente validados para ello.⁸³⁻⁸⁴ Basándose en esta evidencia, son

muchas las publicaciones que describen los efectos potencialmente beneficiosos de tratamientos médicos y quirúrgicos de la endometriosis sobre la esfera sexual,^{81,85-87} describiendo tasas de mejoría significativas tras resecciones quirúrgicas completas de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios presentan como limitación los tiempos de seguimiento cortos tras la intervención, además de destacar que este tipo de cirugías tienen una alta tasa de complicaciones o pueden asociar un inicio de nuevos síntomas.⁸⁸

Todo lo anterior pone de manifiesto la **importancia de la salud sexual en la calidad de vida general de la población** y la dificultad de su evaluación. A menudo son temas tabús poco tratados con los profesionales sanitarios. Sin duda, el desarrollo de guías para la prevención primaria y detección precoz de estos trastornos tendría un impacto significativo en la salud pública.⁴

1.8. Tratamiento

Como se ha descrito hasta este momento, la endometriosis es una enfermedad compleja con un conjunto de síntomas muy heterogéneo que puede afectar a mujeres a lo largo de toda su vida reproductiva. Todo ello va a determinar que el manejo de la enfermedad y de los síntomas asociados pueda ser diferente entre pacientes y, en una misma paciente, en distintos momentos de su vida. **Es importante destacar que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica y que el tratamiento requiere un manejo a largo plazo.**²⁶ A continuación, se pretende dar una visión general de estas opciones.

En resumen, existen 3 opciones terapéuticas para su manejo, la **médica**, la **quirúrgica** y las **técnicas de reproducción asistida (TRA)**. Estos tratamientos se combinan a menudo o solapan en el tiempo. Para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis pélvica contamos con las opciones médicas y quirúrgicas. La elección entre una alternativa y otra va a depender de múltiples factores, como la extensión de la enfermedad, el tamaño de los endometriomas, la necesidad de tener un estudio histológico, o la afectación intestinal o ureteral. Otro elemento crucial será el deseo gestacional, debido a que la inmensa mayoría de tratamientos médicos son hormonales y se basan en la anulación de la ovulación y el cambio inducido sobre el endometrio, imposibilitando por tanto la

concepción. Por otro lado, el tratamiento de la esterilidad presenta dos enfoques, el quirúrgico, basado en el restablecimiento de la anatomía pélvica modificada por el proceso inflamatorio pélvico crónico, y la aplicación de TRA, pudiendo ser complementarios y combinarse en ciertas ocasiones.

1.8.1 Tratamiento médico

El primer escalón terapéutico para el control del dolor que debería ofrecerse a las pacientes con endometriosis los constituyen los AINEs y otros analgésicos.⁸⁹ Ahora bien, los grandes protagonistas del tratamiento médico lo constituyen tratamientos hormonales, entre los que se encuentran los anticonceptivos orales combinados (ACOs), los progestágenos o los análogos de la GnRH (**Tabla 3**). Su administración repetida en el tiempo va a tener como consecuencia la inhibición de los ciclos ovulatorios, la disminución o cese de las menstruaciones y la atenuación de oscilaciones cíclicas hormonales, comportando una disminución de los procesos inflamatorios. Todo ello está basado en el concepto de que la respuesta en el endometrio ectópico es muy similar a la del endometrio eutópico.¹¹ Existe evidencia clara de que el uso de ACOs mejora la dismenorrea y otros síntomas asociados, como el dolor pélvico crónico no cíclico o la dispareunia. Además, pueden utilizarse de forma convencional (cíclica), continua o en régimen extendido flexible, dando esta última opción resultados óptimos y buenos índices de satisfacción en usuarias.⁹⁰ Los gestágenos en pauta continua son otros compuestos ampliamente utilizados en estas pacientes. Disminuyen el volumen de sangrado con las menstruaciones debido la inducción de decidualización y atrofia endometrial, además de conseguir ciclos anovulatorios. Son muchas las moléculas utilizadas: acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, desogestrel, drospirenona, o dienogest. Concretamente con el dienogest, se han descrito efectos especialmente beneficiosos con pacientes afectas de dispareunia y con enfermedades extensas.⁹¹

No se ha descrito en la literatura diferencias significativas entre las diferentes terapias médicas. Independientemente del mecanismo biológico que presenten, **no difieren excesivamente en términos de alivio del dolor, pero sí en tolerancia y costes.**⁹¹ Son, por tanto, estos últimos factores los que el clínico ha de tener en cuenta para la elección de los tratamientos. Además, se ha de tener claro que el efecto de estas terapias no es

curativo, implicando que el objetivo es la disminución de síntomas y evitar la evolución de las lesiones e incluso disminuirlas, pero no la desaparición de las mismas.^{8,92} Asimismo, es fácil de entender que el cese del tratamiento implicará la reaparición de los síntomas y no implica la ineficacia de la terapia utilizada.⁹³

Basándonos en lo anterior, los ACOs y los gestágenos constituirían la primera línea de tratamiento debido a su bajo coste y una buena tolerancia y seguridad. Sin embargo entre un 25% a un tercio de las pacientes no van a responder a este tratamiento,²⁶ presentarán intolerancias o contraindicaciones. En estas pacientes, se han de barajar otras opciones de mayor coste y con efectos secundarios potencialmente más graves. Una de ellas son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) que van a crear un ambiente de hipoestrogenismo por la inhibición de los ciclos ovulatorios con efectos rápidos y efectivos, aunque asociando de forma casi constante síntomas climatéricos intensos y disminución de masa ósea tras 6 meses de tratamiento. La adición de estroprogestágenos a dosis bajas o tibolona, conocido como terapia *add-back* se realiza para evitar esta pérdida de densidad ósea y/o evitar síntomas menopáusicos severos, permitiendo la buena tolerancia del tratamiento y su uso a largo plazo.¹¹ Otra opción podría ser el uso del dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) de alta dosis (20 mcg/24 horas) que también asocia decidualización del endometrio y disminución de sangrado.⁹¹ Recientemente, se están desarrollando tratamientos para el dolor con antagonistas de la GnRh, con principios similares a los de los análogos pero con la ventaja de poder tomarse en pautas orales. Moléculas como el elagolix ya han sido aprobadas por la FDA y han demostrado eficacia en el tratamiento.⁹⁴ La **tabla 3** constituye una síntesis de estos tratamientos hormonales descritos anteriormente.

Hemos de tener en cuenta que estas terapias obviamente son anticonceptivas, y pueden ser utilizadas para esa finalidad en las pacientes con endometriosis. Además, no hemos de olvidar que muchos de estos tratamientos pueden aportar efectos beneficiosos secundarios fuera de la esfera ginecológica como pueden ser el control del acné, la mejoría del síndrome premenstrual, el tratamiento y disminución de las migrañas menstruales o evitar la exacerbación de otras patologías con el ciclo menstrual como la epilepsia, esclerosis múltiple, porfiria, etcétera. Y por último, no se ha de menospreciar el efecto sobre el riesgo futuro de enfermedades malignas pues la anticoncepción con

estroprogestágenos disminuye el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colon, y los progestágenos de endometrio.

Tabla 3. Tratamientos hormonales de la endometriosis en nuestro medio sanitario actualmente (Original). Como se ha comentado en el texto, no existen grandes diferencias entre los tratamientos hormonales en cuanto a eficacia en tratamiento del dolor. Por ello, la clasificación en 1º y 2º línea se ha realizado en función de criterios de tolerancia y coste.

TRATAMIENTO	Tipos de tratamiento.
1º LÍNEA	1. Anticoncepción hormonal con estroprogestágenos monofásica en cualquier vía de administración (oral, vaginal, transdérmica) 2. Progestágenos: <ul style="list-style-type: none"> a. DIU-LNG b. Dienogest vía oral. c. Acetato de noretisterona Vía oral d. Desogestrel vía oral.
2º LÍNEA	1. Análogos de la GnRh intramuscular o intranasal ± terapia <i>add-back</i> 2. Otros progestágenos <ul style="list-style-type: none"> a. Acetato de medroxiprogesterona depot. b. Implante subcutáneo de etonorgestrel. c. Otros progestágenos vía oral o por otra vía de administración.

1.8.2 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis está basado en la eliminación de las lesiones endometriósicas y en el restablecimiento de la anatomía pélvica. Los objetivos de esta eliminación son los de mejorar el dolor y tratar la infertilidad sin olvidarnos de la toma

de muestras y la descripción de la extensión y localización de las lesiones. El patrón oro en la vía de la cirugía de endometriosis es la laparoscopia, salvo en casos determinados de endometriosis profunda con grandes y múltiples extensiones y/o con antecedentes de cirugías anteriores, en los que podría ser necesario un abordaje laparotómico.²⁶

Existe evidencia de que las pacientes sometidas a cirugías óptimas (con escisión completa de la enfermedad), reducen el dolor respecto a los niveles previos o frente a realizar simplemente laparoscopia diagnóstica.⁹⁵ Esto es especialmente cierto en situaciones con lesiones muy extensas, con afectaciones intestinales o del sistema urológico, con datos que describen una mejoría significativa de los parámetros de calidad de vida tras el tratamiento escisional.⁹⁶

Sin embargo, el tratamiento quirúrgico presenta varias limitaciones que han de ser conocidas por las pacientes y los clínicos. En primer lugar, aunque la cirugía óptima consiga la erradicación macroscópica de la enfermedad, esto no supone la eliminación de los mecanismos patogénicos que la han motivado y, por tanto, puede no ser curativa. Así lo ejemplifica una alta probabilidad de recidiva que debe tenerse en cuenta.⁹⁷ Por otro lado, este tipo de cirugías pueden tener complicaciones, debido a la distorsión de la anatomía asociada a la enfermedad, a la posibilidad de intervenciones previas, a la propia localización de la enfermedad o a la afectación de estructuras digestivas o urinarias. Por último, no se ha de olvidar que particularmente la cirugía escisional de endometriomas conlleva la lesión de tejido ovárico sano adyacente y la disminución de la reserva ovárica, hecho especialmente preocupante en el caso de endometriomas bilaterales.⁹⁸

Respecto al tratamiento de la esterilidad, en casos seleccionados la cirugía mejoraría las posibilidades de obtener una gestación a través del restablecimiento de la anatomía normal de los órganos reproductivos y a la disminución de la inflamación asociada a endometriosis pélvica, aunque en la mayoría de ocasiones la combinación con TRA será casi imprescindible para abordar terapéuticamente a las pacientes.

Todo lo expuesto con anterioridad ha llevado a varios autores a reflexionar sobre el papel de la cirugía en el tratamiento de la endometriosis, dando especial importancia al tipo de cirugía, pero también al momento de realizarla. Por norma general, la primera opción terapéutica en una paciente con endometriosis es el tratamiento médico. En casos de

fracaso de este tratamiento, contraindicación o no tolerancia del mismo, duda diagnóstica o algunas afectaciones viscerales concretas (intestinales, urológicas...) se realizará tratamiento quirúrgico que, bien indicado y en manos expertas, puede presentar resultados óptimos. Se ha de tener en cuenta que la endometriosis es una enfermedad crónica y lo ideal sería realizar intervenciones únicas y en el momento adecuado lo largo de la “vida endometriósica” de la paciente.²⁶

1.8.3 Técnicas de reproducción asistida

En pacientes afectas de esterilidad relacionada con la endometriosis las TRA son opciones a considerar. La indicación de realizar inseminación artificial (IA) es controvertida ya que conceptualmente no resolvería la causa de la infertilidad relacionada con el ambiente proinflamatorio asociado a la enfermedad y su papel es muy limitado.^{11,99} Por ello, el grueso de pacientes serían candidatas a la realización de una fecundación *in vitro* (FIV), implicando una punción de oocitos a través de la vagina, su fecundación y posterior colocación ya en forma de embrión en el endometrio, suponiendo un bypass de la vía tubárica y evitando la exposición del oocito y embrión al magna inflamatorio peritoneal asociado a la endometriosis.⁹⁹

Numerosas consideraciones pueden ser tomadas en cuenta y estudiadas en relación a las TRA, como por ejemplo el efecto de la estimulación hormonal sobre la enfermedad (posibilidad de progresión) o sobre el aumento descrito de complicaciones (abscesos tuboováricos secundarios a punciones, aumento de complicaciones obstétricos y efectos perinatales adversos...) aunque no son el objeto de este trabajo. Por último, destacar que la endometriosis constituye una de las indicaciones potenciales de criopreservación de la fertilidad,¹⁰⁰ precisamente por el efecto deletéreo sobre la reserva ovárica o/y por el efecto nocivo que puede tener la cirugía sobre los ovarios.

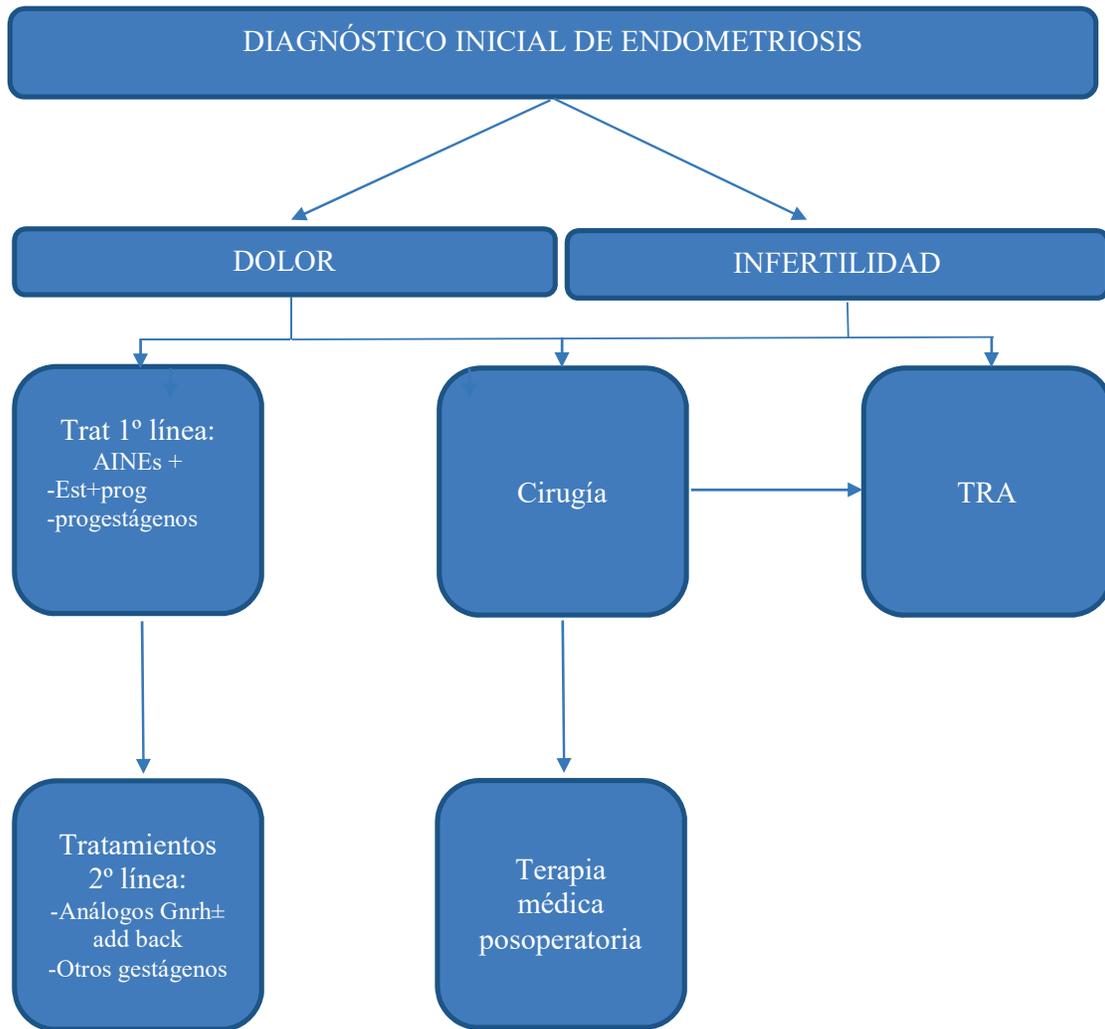
1.8.4. Terapias emergentes

A pesar de todo lo que se ha descrito, existe un porcentaje de pacientes que no responden a terapias médicas y en las que las estrategias quirúrgicas o las TRA dan una solución parcial a sus problemas asociados. Esta situación hace que estén en continuo proceso de desarrollo nuevas terapias, basadas a su vez en nuevas dianas moleculares relevantes en el proceso patogénico de la enfermedad o/y en el desarrollo de terapias cada vez más selectivas en los procesos hormonales ya conocidos. Existen investigaciones sobre posibles moléculas que intervienen en la neoangiogénesis, apoptosis y proliferación celular, inflamación o respuesta inmune en modelos animales y humanos. Idealmente, estas nuevas terapias deberían buscar la erradicación del tejido endometrial ectópico más que la mejoría de los síntomas. Sin embargo, ninguna de estas nuevas terapias lo ha conseguido y prácticamente todas se asocian a eficacias moderadas (menores incluso que las terapias hormonales utilizadas) y a efectos secundarios inasumibles. Si nos centramos en la participación del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad y su inmunomodulación como posible vía terapéutica podemos destacar 3 estudios aleatorizados todos ellos basados en la idea de disminuir la supervivencia de células endometriales fuera de su ubicación habitual. En ellos se describe el uso de interferón alfa-2 intraperitoneal para disminuir la recidiva de la enfermedad,¹⁰¹ la inyección intraquística de IL-2 para disminuir la recidiva de endometriomas combinada con el uso de análogos de la GnRH¹⁰² y el uso sistémico de infliximab para el tratamiento del dolor en endometriosis profunda.¹⁰³ Todos ellos presentan escaso número de casos y resultados contradictorios. Por otro lado, el uso de pentoxifilina oral es otra de las moléculas que se ha estudiado para el tratamiento de lesiones endometriósicas, publicándose resultados prometedores en modelos animales, en los que su administración disminuía el volumen de los implantes, así como la vascularización asociada y el nivel de citocinas inflamatorias en líquido peritoneal.¹⁰⁴ Sin embargo, no se ha podido aún demostrar su eficacia en el tratamiento del dolor ni en la mejora de los resultados de las TRA en estudios poblacionales randomizados.¹⁰⁵ Son, pues, necesarios nuevos estudios en el campo de la inmunidad y en otras vías patogénicas que aporten nuevas opciones sobre vías terapéuticas y que supongan nuevas esperanzas para los clínicos y las pacientes de endometriosis.

1.8.5. Algoritmo de tratamiento

Como resumen de todo lo expuesto en el apartado de tratamiento, este algoritmo constituye una aproximación muy simplificada del manejo de las pacientes con endometriosis.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de endometriosis (Adaptación de Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. 2021.²³)



Capítulo 2. Motivos y justificación de la Tesis

La endometriosis es una enfermedad ginecológica que presenta muchos factores que suscitan interés en la comunidad científica y en la sociedad en general. Es una entidad muy frecuente, implicando que no sólo los profesionales de la ginecología tendrán que enfrentarse a lo largo su práctica profesional a ella, sino también los que se dedican a la atención primaria y a otras especialidades relacionadas con la anatomía pélvica, como cirujanos, digestólogos, urólogos, nefrólogos... Su diagnóstico no es fácil, como lo demuestra el retraso medio de entre 7 y 10 años entre el inicio de la búsqueda de atención médica de las pacientes que lo sufren y el diagnóstico definitivo. Además, todos los que se dedican y a los que les interesa este campo de la medicina, saben que las pacientes con endometriosis presentan una frecuencia aumentada de otros trastornos asociados, muchos de ellos en la esfera del dolor y la fatiga generalizada, hecho que también comparten con trastornos autoinmunes. No es raro que estas pacientes sean valoradas de forma multidisciplinar por reumatólogos y ginecólogos.

Todas estas situaciones, unidas a la propia clínica de la enfermedad que puede llegar a ser incapacitante, afectan de una manera determinante a la capacidad de desarrollo personal de las pacientes, con una intensa disminución del bienestar personal, profesional, afectivo o sexual. Los profesionales de la salud que habitualmente tratan estas pacientes conocen la lucha personal y social que viven y que a menudo ven limitada su vida personal, familiar, académica y laboral como consecuencia de la enfermedad.

La endometriosis supone, pues, un desafío médico y un enigma en muchos aspectos. No conocemos bien las causas últimas de esta enfermedad, y algunos de los procesos patogénicos implicados en su desarrollo se conocen parcialmente. Los tratamientos hormonales utilizados como primera línea presentan respuestas variables y, a veces, limitadas en el tiempo y los tratamientos quirúrgicos suponen una solución temporal ya que no cambian los procesos subyacentes que determinan la presencia de endometriosis, con altas tasas de recidiva.

El estudio de la asociación de la endometriosis con otros fenómenos patogénicos, especialmente de la esfera autoinmune y del dolor generalizado, nos ayudaría a entender las vías patogénicas de la enfermedad, así como abriría la puerta a nuevas dianas terapéuticas con nuevas esperanzas para pacientes y clínicos.

De todo lo expuesto hasta ahora se comprende la hipótesis de trabajo y se desprenden la intencionalidad y objetivos de esta tesis doctoral tal y como se exponen a continuación.

Capítulo 3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis

La hipótesis general de este trabajo de tesis doctoral es la existencia de una relación entre la endometriosis y otras entidades patológicas, especialmente en el campo de la autoinmunidad y de los fenómenos de dolor generalizado. Además, estas relaciones son distintas en función de los diferentes tipos de la enfermedad, sugiriendo un papel en la historia natural de los procesos patogénicos. Esta coexistencia de endometriosis y otras entidades nosológicas tiene un impacto mayor sobre la vida cotidiana de las pacientes que la sufren.

A partir de esta hipótesis general se pueden describir las siguientes hipótesis específicas:

1. Los fenómenos inmunes participan en la patogenia de la endometriosis. Esto determina la asociación clínica de la endometriosis con enfermedades de tipo autoinmune, por ejemplo el LES, y la aparición de síntomas típicos de estas enfermedades (artralgia, astenia, etc.) en la población de mujeres afectas por la enfermedad (**Artículo 1**).
2. El perfil de alteraciones inmunológicas, difiere en función del subtipo de endometriosis. Pacientes con formas graves de la enfermedad (DE) asocian más alteraciones serológicas (perfil de autoanticuerpos) y más alteraciones clínicas (artralgias, mialgias, fatiga) que las formas leves de la enfermedad (endometriomas, endometriosis superficial). Estas últimas, a su vez, también presentarían más alteraciones clínicas y serológicas de tipo autoinmune que las pacientes sanas (**Artículo 1**).
3. Las pacientes afectas de endometriosis presentan asociación con trastornos que cursan con dolor generalizado, específicamente con la FM. Esta asociación difiere entre los diferentes tipos de endometriosis, siendo más intensa con formas más graves de la enfermedad (**Artículo 2**).
4. La endometriosis supone un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes que la sufren. La coexistencia de endometriosis y FM empeoraría aún más estos parámetros de calidad de vida (**Artículo 2**).
5. La calidad de vida sexual forma parte de forma indisoluble de la calidad de vida general. La DE afecta específicamente a la calidad de vida sexual al asociar dolor

crónico, dispareunia y cambios psicológicos relacionados con el deseo o las relaciones de pareja (**Artículo 3**).

6. El tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda con la escisión completa de las lesiones y el restablecimiento de la anatomía es capaz de mejorar los parámetros de calidad de vida sexual hasta niveles comparables a mujeres que no sufren la enfermedad. Este efecto se mantiene a largo plazo (**Artículo 3**).

3.2. Objetivos

El objetivo general de estos trabajos sería describir las relaciones de comorbilidad de endometriosis y otras entidades, determinar si existen diferencias en función de los tipos de endometriosis y cuantificar su impacto en las pacientes que la sufren. Esta descripción podría suponer una ayuda para los clínicos y para las pacientes, tanto en la comprensión de la enfermedad como en el diseño de nuevas terapias de tratamiento.

Este objetivo quedaría detallado en los siguientes objetivos concretos:

1. Determinar el perfil serológico autoinmune de pacientes con endometriosis quirúrgica e histológicamente confirmada, diferenciando a su vez entre los diferentes tipos de la enfermedad. Este perfil incluiría las determinaciones de Factor Reumatoide, niveles de Complemento, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, Anticoagulante lúpico, Ac Antifosfolípidos, Anti-dsDNA, Anti U1-RNP, Anti Sm y anticuerpos antinucleares (ANAs) (**Artículo 1**).
2. Determinar la frecuencia (prevalencia) de manifestaciones clínicas típicas de enfermedades autoinmunes en pacientes con endometriosis entre las que se incluirían artralgias, astenia, antecedente de eventos trombóticos o trastornos dermatológicos crónicos (**Artículo 1**).
3. Estudiar posibles diferencias entre los perfiles de autoinmunidad y manifestaciones clínicas de tipo autoinmune entre los diferentes subtipos de endometriosis, y a su vez, si estas difieren de pacientes sanas (sin endometriosis) y de pacientes afectas de LES, estas últimas como paradigma de pacientes con afectación autoinmune (**Artículo 1**).
4. Estimar la prevalencia de fibromialgia entre pacientes afectas de endometriosis (**Artículo 2**).
5. Comparar las prevalencias estimadas de fibromialgia entre los distintos subtipos de endometriosis, y a su vez, con una población sana no afecta de endometriosis. Encontrar y describir diferencias si las hubiera (**Artículo 2**).
6. Valorar la afectación de calidad de vida que se produce en pacientes con diferentes tipos de endometriosis (profunda o no profunda) (**Artículo 2**).

7. Determinar si la coexistencia con fibromialgia supondría un impacto negativo adicional sobre los parámetros de calidad de vida en pacientes afectas por endometriosis (**Artículo 2**).
8. Describir el impacto que presenta las formas más graves de endometriosis (endometriosis profunda) en la calidad de vida sexual (**Artículo 3**).
9. Estimar el efecto del tratamiento quirúrgico sobre los parámetros de calidad de vida en pacientes con endometriosis profunda, tanto a corto plazo como a largo plazo (**Artículo 3**).

Capítulo 4. Material, métodos y resultados

El diseño del estudio, la población de estudio, así como la metodología utilizada se detallan en los apartados de ‘Material y Métodos’ de cada uno de los artículos que constituyen el cuerpo doctrinal de la presente Tesis Doctoral. Dichos artículos se incluyen a continuación tal y como han sido aceptados, publicados y están disponibles en las revistas correspondientes.

4.1. Estudio 1

“PERFIL SEROLÓGICO AUTOINMUNE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS PROFUNDA Y CON ENDOMETRIOSIS NO PROFUNDA”

“SEROLOGICAL AUTOIMMUNE PROFILE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN DEEP AND NON-DEEP ENDOMETRIOSIS PATIENTS”

José Luis Coloma, M Ángeles Martínez-Zamora, Dolors Tàssies, Joan Carles Reverter, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Francisco Carmona.

Journal of Reproductive Immunology. 2023;156:103827

Factor de Impacto (2021): 3.993 Cuartil: 2º Reproductive Biology

Resumen

Se han publicado varios estudios en los que se describe una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes como el LES en pacientes con endometriosis. El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil de autoanticuerpos típico del LES en pacientes con endometriosis, diferenciando entre pacientes con formas graves de la enfermedad (endometriosis profunda) y pacientes con formas más leves (endometriomas y endometriosis superficial)

Material y métodos: Se evaluaron 4 grupos de pacientes. Pacientes con endometriosis profunda (DE; n = 50); pacientes con endometriosis superficial o/y endometriomas (Non-DE; n = 50); Pacientes sanas sin endometriosis (Grupo C; n = 45) y pacientes diagnosticadas de LES sin endometriosis (Grupo LES; n = 46). Se obtuvieron muestras de sangre de todas las pacientes y se determinó el perfil de autoinmunidad. Asimismo, se recogieron síntomas típicos de enfermedades autoinmunes y de endometriosis en todos los grupos.

Resultados: El grupo con DE presentó una proporción estadísticamente significativa de pacientes con ANAs (20%) comparado con el grupo Non-DE (4%) y con el grupo C (2,2%). Los niveles de complemento fueron más bajos en pacientes con DE que en pacientes Non DE, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. De forma similar, los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y el anticoagulante lúpico fueron positivos en más pacientes con DE aunque sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Las pacientes del grupo DE presentaron más artralgias y astenia respecto al grupo Non DE y grupo C.

Conclusiones: El resultado de este estudio muestra una proporción de ANAs mayor en pacientes con DE, así como mayor frecuencia de astenia y artralgias respecto a pacientes Non DE y controles sanas, sugiriendo que podrían asociar una susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y más dolor generalizado.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Reproductive Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jri

Serological autoimmune profile of systemic lupus erythematosus in deep and non-deep endometriosis patients

J.L. Coloma^{a,1}, Martínez-Zamora^{a,1,*}, D. Tàssies^b, J.C. Reverter^b, G. Espinosa^c, R. Cervera^c, F. Carmona^a^a Department of Gynaecology, Institut Clínic of Gynaecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic of Barcelona, Faculty of Medicine-University of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain^b Department of Hemotherapy and Hemostasis, Hospital Clínic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain^c Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Endometriosis
Autoimmunity
Antinuclear antibodies
Pain, arthralgia
Asthenia

ABSTRACT

Objective: Several studies have reported a high prevalence of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) in endometriosis patients. The aim of this study was to evaluate the SLE autoimmune antibody profile in patients with deep (DE) and non-deep endometriosis (Non-DE).**Materials and methods:** Four groups of premenopausal patients were evaluated: patients with DE (n = 50); patients with ovarian endometriomas (Non-DE; n = 50); healthy patients without endometriosis (C group; n = 45); and SLE patients without endometriosis (SLE group; N = 46). Blood samples were obtained and the standard SLE autoimmune profile was evaluated in all patients. Pain symptoms related to endometriosis and clinical SLE manifestations were also recorded.**Results:** The DE group presented a statistically significant higher proportion of patients with antinuclear antibodies (ANA) (20%) compared to the Non-DE group (4%) and C group (2.2%). Levels of complement were more frequently lower among DE and Non-DE patients although differences did not reach statistical significance. Similarly, anti-dsDNA antibodies and anticoagulant lupus were positive in more patients of the DE group but did not reach statistical significance. The DE group complained of more arthralgia and asthenia compared to the Non-DE and C groups.**Conclusions:** The results of this study showed higher positivity of ANA and greater arthralgia and asthenia in patients with DE compared with Non-DE patients and healthy controls, suggesting that they may have a higher susceptibility to autoimmune diseases and present more generalized pain.

1. Introduction

The pathogenesis of endometriosis is still under debate and several theories have been proposed (Reis et al., 2013; Saunders et al., 2021). Several phenomena have been described to contribute to the pathophysiology of endometriosis, such as the regulation of apoptosis, recruitment of immune cells in endometriosis lesions and the development of neuroangiogenesis and vasculogenesis (Burney and Giudice, 2012; Vercellini et al., 2014) by means of many molecular and cellular alterations, which seem to be hormonally modulated (Reis et al., 2013; Saunders et al., 2021). Therefore, endometriosis is currently considered

an estrogen-dependent chronic inflammatory disease (Vercellini et al., 2014; Bulun, 2009).

Evidence has shown that immune system dysfunction is involved in the pathogenesis of endometriosis. Studies published in the last two decades have described many immunological abnormalities, with increased production of pro-inflammatory cytokines/chemokines, a higher concentration of peritoneal macrophages, alterations in B cell activation, and immunological abnormalities in T/B cell function, among only a few examples of this immunological dysfunction (Zhang et al., 2018; Saunders et al., 2021). Also, some genes involved in immune response have been reported as being expressed differently in

* Correspondence to: Department of Gynaecology, Institut Clínic of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail address: mazamora@clinic.cat (Martínez-Zamora).

¹ J.L. Coloma and M.A. Martínez-Zamora are both first authors of the manuscript

<https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103827>

Received 25 October 2022; Received in revised form 30 January 2023; Accepted 1 February 2023

Available online 3 February 2023

0165-0378/© 2023 Published by Elsevier B.V.

peripheral leukocytes of women with endometriosis similarly to other non-gynecologic and chronic inflammatory conditions (Bianco et al., 2012).

Recent systematic reviews and meta-analyses have found an increased risk of comorbidity of autoimmune disease in endometriosis patients, including systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis or autoimmune thyroid disorders (Shigeshi et al., 2019; Kvaskoff et al., 2015). Indeed, endometriosis seems to have features characteristic of autoimmune diseases, such as an increased presence of autoantibodies (Lebovic et al., 2001). Several previous studies have evaluated some autoantibodies, that may be present and are part of the diagnostic and prognostic criteria in other autoimmune diseases such as SLE (Taylor et al., 1991; Pasoto et al., 2005). Nevertheless, to our knowledge, no previously published study has evaluated autoimmunity in patients with different types of endometriosis. Therefore, the aim of this study was to determine the autoimmune antibody profile, usually found in SLE patients, and in deep endometriosis (DE) and Non-DE patients.

2. Materials and methods

2.1. Study design and subjects

This was a prospective case-control study designed to evaluate the presence of the SLE autoimmune antibody panel in endometriosis patients with DE or surgically confirmed ovarian endometriomas (OE) without DE.

The study was approved by the Ethics Committee of our hospital (HCB/2019/5497) and informed consent was obtained from all the participants.

All the participants were prospectively recruited along the same 30-month period. Four groups of patients were recruited and compared. The DE group and Non-DE group consisted of endometriosis patients who underwent surgery due to painful symptoms and/or infertility. These patients underwent imaging testing (gynecological ultrasonography and/or magnetic resonance imaging) for suspicion of endometriosis, which was confirmed by histopathologic study. The DE group included patients with surgically confirmed DE (n = 50). The Non-DE group consisted of patients with surgically confirmed OE without DE (N = 50). Two control groups were also analyzed: The C group (N = 50) included patients who underwent laparoscopy due to mild benign adnexal pathology without presurgical suspicion of endometriosis and without endometriosis or signs of any inflammatory pelvic condition during surgery. One patient in the C group who underwent surgery was recruited after two endometriosis patients had been included in the study after undergoing surgery. A positive control group (SLE group) was composed of patients diagnosed with SLE and a negative gynecological evaluation for endometriosis that included anamnesis, physical exploration and a specific transvaginal sonography (Ros et al., 2021).

The inclusion criteria were: women aged 18–40 years and body mass index (BMI) < 30.00 kg/m². The exclusion criteria were: history of past or present malignancy, endocrine, cardiovascular and systemic diseases, pregnancy or breastfeeding ≤ 6 months before sample collection, premature ovarian failure or menopausal status, use of hormonal contraception or other hormonal treatments such as GnRH analogs ≤ 6 months before sample collection, or having had an inflammatory disease (other than SLE in the SLE group) or an infectious condition ≤ 6 months before sample collection.

Clinical and epidemiological data were collected from all the individuals participating in the study, including age, BMI, smoking status, number of live births and pain symptoms including dysmenorrhea, dyspareunia and chronic pelvic pain. A numeric rating scale (NRS) was used to evaluate pain (1: no pain; 10: the greatest pain). Different types of pain were assessed: dysmenorrhea, non-menstrual pelvic pain, dyspareunia, dyschezia and dysuria. Severe symptoms were considered with NRS scores ≥ 7 (Bourdel et al., 2015). Clinical manifestations that

may be referred by SLE patients such as arthralgia, asthenia, previous thrombotic events and chronic skin disorders were also recorded as described previously. Arthralgia was considered when pain symptoms were present at least one week and affected at least two territories, and asthenia when it was present at least three months and produced limitations in the patients' daily life activities (Aringer et al., 2019).

Operative laparoscopy was performed in all patients as reported elsewhere (Martínez-Zamora et al., 2021). The pelvic organs and peritoneum were inspected followed by the surgical procedure indicated in each case. All excised tissue was sent for pathology examination to confirm or exclude endometriosis. Patients were definitively assigned to one of the two groups of patients after undergoing laparoscopy and histological study. Fig. 1 shows the flow chart of patient inclusion and drop-out. Initially, 150 patients, 50 patients per group, were invited to participate. After the refusal of 5 patients to participate in the study (1 patient with suspicion of superficial endometriosis and 4 controls without suspicion of endometriosis) and the reclassification of 1 patient after surgery (1 patient was reclassified from the C group to the Non-DE group due to a surgical finding of OE), 100 patients with surgically confirmed endometriosis were finally included (DE group n = 50 and Non-DE group n = 50) and 45 controls without endometriosis in the C Group. The description of endometriosis lesions was performed based on both the rASRM (revised American Society for Reproductive Medicine) score and the Enzian classification (Keckstein and Hudelist, 2021). The first assigns values to endometriosis lesions, which are classified into four stages of severity: stage I (minimal), stage II (mild), stage III (moderate), and stage IV (severe). The Enzian classification divides DE into three compartments based on the retroperitoneal structures involved: compartment A (rectovaginal septum and vagina), compartment B (sacrouterine ligament to pelvic wall), and compartment C (rectum and sigmoid colon). In this study, the lesions beyond these structures were defined as "other" compartments and included vesical, ureteral, or intestinal disease cranial to the rectosigmoid junction and other locations (Keckstein and Hudelist, 2021).

Among the 50 patients included in the DE group, the following DE forms were recorded: vesical (n = 4), ureteral (n = 3), torus uterinus (n = 35), uterosacral ligaments (n = 40), rectosigmoid (n = 12), other intestinal location (n = 1) and vaginal (n = 2). All DE implants were excised during surgery. OE were found in 41 patients (84%) and superficial peritoneal endometriosis (SPE) was recorded in 36 patients (72%). The Non-DE group was composed of patients with OE (unilateral n = 42 and bilateral n = 8) and SPE was recorded in 32 patients (64%). According to the rASRM classification, 36 patients in the Non-DE group were classified into stage I and 14 into stage II, and with respect to patients in the DE group, 43 were classified as stage IV and 7 as stage III. The distribution of DE lesions among patients in the DE group according to the Enzian classification was as follows: 5 patients with compartment A affected, 50 patients compartment B and 12 compartment C. A total of 8 patients were classified as "other locations" and 12 patients were diagnosed with concomitant adenomyosis. With respect to level size, 4 patients were classified as 1 (<1 cm), 31 as level 2 (1–3 cm) and 15 patients as level 3 (>3 cm).

The C group was composed of 45 patients undergoing surgery for benign adnexal pathology (n = 17) or request for tubal sterilization (n = 28). Patients undergoing surgery for benign adnexal pathology included ovarian cystectomy due to serous cystadenoma (n = 7), mucinous cystadenoma (n = 4), dermoid cyst (n = 3) and paraovarian cyst (n = 3).

2.2. Sample collection and quantification of autoantibodies

All venous blood samples were collected by antecubital venous puncture before pre-anesthetic medication administration and anesthetic induction.

Antinuclear antibodies (ANA) were determined by indirect immunofluorescence in mouse liver and HEp-2 cell substrate (Immunoconcept

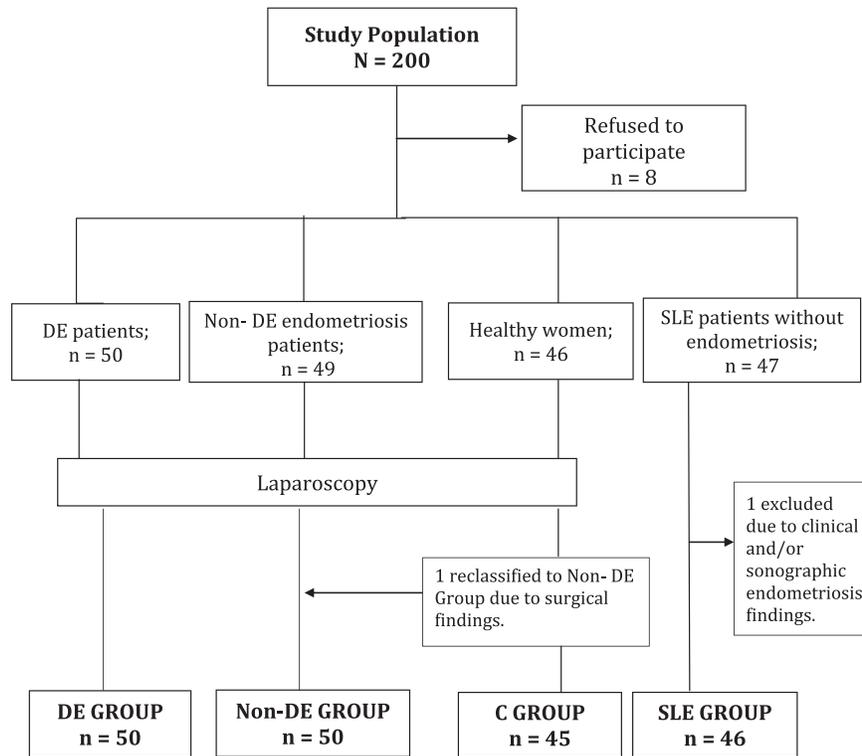


Fig. 1. Flow chart of the inclusion and exclusion of patients in the four groups analyzed.

Lab, Bordeaux, France) according to current recommendations (Aringer et al., 2019). Patients were considered ANA-positive with titers $\geq 1:80$ (Aringer et al., 2019; Dias et al., 2006).

Lupus anticoagulant (LA) was detected following the guidelines of the Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (Pengo et al., 2009). The presence of anticardiolipin antibodies (aCL), of both the immunoglobulin G and immunoglobulin M isotypes, were measured using commercially available enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Cheshire Diagnostics, Cheshire, UK).

Precipitating antibodies to extractable nuclear antigens, including Ro/SSA, La/SSB, U1-RNP, and Sm, were detected by ELISA test (Innogenetics, Gent, Belgium). Anti-dsDNA was tested by fluoroenzyme immunoassay (FEIA)(EliA from Pharmacia; Phadia, ThermoFisher), using a polystyrene surface to couple dsDNA. Anti-dsDNA was defined as positive with titers > 10 UI/mL.

Plasma protein concentrations of complement C3 and C4, and rheumatoid factor (RF) were determined by nephelometry (Siemens). Determinations of 50% hemolytic complement activity of serum (CH50) were measured using a standard protocol (Costabile, 2010). RF was considered positive with titers > 15 IU/mL. According to the standard clinical protocol, low values of C3, C4 and CH50 levels were considered at C3 < 0.82 g/L, C4 < 0.11 g/L and CH50 < 34 U/mL.

All tests were performed at the laboratories of the Departments of Hemostasis and Hemotherapy and of Immunology at our center. All samples were tested in duplicate.

2.3. Sample size and statistical analysis

This was a preliminary study to investigate the levels of serological autoimmune profile in blood (plasma and serum) of endometriosis patients with an arbitrarily decided sample size based on previous studies analyzing autoimmunity in endometriosis and other inflammatory

diseases (Taylor et al., 1991; Pasoto et al., 2005; Vilas Boas et al., 2022; DCruz et al.,1996).

The statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences software, Release 25.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). A Shapiro-Wilk test was used to ascertain whether continuous variables had a normal distribution. Continuous and normally distributed variables were presented as mean \pm standard deviation. Categorical variables were presented as absolute values and percentages. Univariate comparisons were performed using the Student's t test, Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test. Statistical significance was defined as a p value < 0.05 . Statistical significance was defined as a p-value < 0.05 .

3. Results

3.1. Clinical characteristics of the subjects

Table 1 shows the baseline clinical characteristics of the four groups of patients included in the study. The median age, BMI and tobacco use were similar in the four groups analyzed. As expected, the mean NRS pain score and the percentage of patients with NRS scores ≥ 7 was higher in the DE group (Table 1). Patients in the DE group complained of more arthralgia (DE group: 56% vs. Non-DE group: 28% vs. C group: 26.7%) and asthenia (DE group: 38% vs. Non-DE group: 18% vs. C group: 13.3%) compared to the Non-DE group and the C group ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively) and similar arthralgia compared to patients in the SLE group.

3.2. Autoimmunity profile

The SLE autoimmune profile is shown in Table 2. There was a statistically significant higher proportion of DE patients with ANA (20%) compared to the Non-DE (4%; $p = 0.02$) and C groups (2.2%; $p = 0.008$)

Table 1
Baseline clinical and demographic data of the four study groups.

	DE group n = 50	Non-DE group n = 50	C group n = 45	SLE group n = 46	p-value
Age (years)	35.4 ± 5.8	36.1 ± 5.3	34.98 ± 6.3	35.6 ± 5.9	NS
BMI (Kg/m ²)	23.7 ± 3.4	23.2 ± 3.7	24.1 ± 4.0	24.2 ± 3.4	NS
Current smoker	7 (14)	6 (12)	5 (11.1)	6 (13.04)	NS
Live Births	19 (38) ^a	37 (74)	35 (77.8)	35 (76.1)	< 0.0001 ^a
Pain symptoms					< 0.0001 ^a
Dysmenorrhea (NRS≥7)/	49 (98) ^a /	22 (44)/	0 (0)/	0 (0)/	
Dysmenorrhea NRS score	8.8 ± 1.3 ^a	6.5 ± 2.5	2.7 ± 1.12	2.3 ± 1.14	
Dyspareunia (NRS≥7)/	29 (58) ^a /	3 (6)/	0 (0)/	0 (0)/	
Dyspareunia NRS score	5.0 ± 1.7 ^a	2.2 ± 1.3	0.4 ± 0.1	0 ± 0	
Chronic pelvic pain (NRS≥7)/	17 (34) ^a /	2 (4)/	0 (0)/	0 (0)/	
Chronic pelvic pain NRS score	5.3 ± 0.6 ^a	1.9 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0 ± 0	
Arthralgia, N (%)	28 (56) ^b	14 (28)	12 (26.7)	34(73.9) ^c	< 0.001 ^{b,c}
Asthenia, N (%)	19 (38) ^b	9 (18)	6 (13.3)	21 (45.6) ^c	< 0.01 ^b ; < 0.001 ^c
Previous thrombosis, N (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	6 (13.04) ^d	< 0.001 ^d
Chronic skin disorders, N (%)	3 (6)	2 (4)	1 (2.2)	18 (39.13) ^d	< 0.0001 ^d

BMI, body mass index; DE, deep endometriosis; C, control; SLE, systemic lupus erythematosus; SD, standard deviation; NRS, numerical rating scale. The NRS ranges from 0 to 10. Results are expressed as N(%) or mean±SD. ^a Differences between the DE group and all the other groups. ^b Differences between the DE group and the Non-DE and C groups. ^c Differences between the SLE group and the Non-DE and C groups. ^d Differences between the SLE group and all the other groups.

Table 2
Serologic results of the four study groups.

	DE group n = 50	Non-DE group n = 50	C group n = 45	SLE group n = 46	p-value
RF	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (10.8%)	* <0.005
Low C3 levels	4 (8%)	3 (6%)	2 (4.4%)	14 (30.4%)	* <0.001
Low C4 levels	2 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.5%)	* <0.05
Low CH50 levels	5 (10%)	7 (14%)	4 (8.9%)	11 (23.9%)	NS
Anti-SS-A/Ro	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	6 (13.4%)	* <0.005
Anti-SS-B/La	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	NS
Lupus anticoagulant	5 (10%)	0 (0%)	1 (2.2%)	5 (11,4%)	NS
aCL-M +	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	2 (4.3%)	NS
aCL-G +	1 (2%)	3 (6%)	0 (0%)	9(19.6%)	* <0.005
Anti-dsDNA +	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (47.8%)	* <0.001
Anti U1-RNP +	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (28.3%)	* <0.001
Anti Sm +	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (28.3%)	* <0.001
ANA (IFI Hep2 ≥ 1:80)	10 (20%) ^{a,b}	2 (4%)	1 (2.2%)	24 (52.2%) ^c	^a < 0.02; ^b < 0.008; ^c < 0.001

Variables are expressed as n (%)
DE: deep endometriosis; C: control; SLE: systemic lupus erythematosus; NS: not significant
RF (Rheumatoid factor) > 15 U; Low C3 levels < 0.82 g/L; Low C4 Levels: < 0.11 g/L; Low CH50 levels: < 34 U/mL; Anti-dsDNA + > 10 UI/mL; ANA IFI Hep 2 + ≥ 1:80
Anti-SS-A/Ro; anti-SS-B/La; Lupus anticoagulant; aCL: anticardiolipon antibodies; Anti U1-RNP; Anti Sm: qualitative values;
*Shows statistically significant differences of the SLE group compared with all the other study groups. ^aDifferences between the DE group and the Non-DE group. ^bDifferences between the DE group and the C group. ^cDifferences between the SLE group and the C and Non-DE groups.

and similar to the SLE group. Levels of complement were more frequently lower among endometriosis patients although the differences did not reach statistical significance. Similarly, anti-dsDNA antibodies were positive in three patients of the DE group and none in the other two groups. Lupus anticoagulant was found in 5 patients in the DE group and 1 in the C group. No ANA-positive patient tested positive for extractable

nuclear antigen (ENA) antibodies, such as anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti Sm or anti U1-RNP. All patients in the DE group with positivity for ANA were staged as IV in the rASRM classification, and the 2 patients in the Non-DE group with positive ANA were in stage II of the rASRM classification. DE patients with an ANA-positive test were classified as B (n = 10) and levels 2 (n = 8) or 3 (n = 2), and 4 patients had “other locations”.

4. Discussion

This preliminary study evaluated the panel of autoimmunity present in SLE patients in patients with DE, patients with endometriosis other than DE and patients without endometriosis. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate patients with different types of endometriosis confirmed surgically and histologically. We found that a higher proportion of DE patients had positive ANA results suggesting that DE patients may have more autoimmune disturbances compared to other types of endometriosis or patients without endometriosis. Moreover, DE patients may have more systemic symptoms, such as arthralgia or asthenia, compared to patients without DE, suggesting that they may be at high risk of developing other systemic autoimmune or pain comorbidities that have been described in endometriosis patients (Kvaskoff et al., 2015; Shigesu et al., 2019; McNamara et al., 2021).

It has been suggested that autoimmune diseases and endometriosis are two types of disorders that may share pathophysiological mechanisms even if they arise independently. Furthermore, it has been hypothesized that women with endometriosis have an immunity-associated disorder, and this association between endometriosis and autoimmune diseases has been proposed in several studies (Sinai et al., 2002; Eaton et al., 2007; Eisenberg et al., 2012). Indeed, several recent studies have tried to establish an association between endometriosis and autoimmune diseases (Porpora et al., 2020; Yoshii et al., 2021; Chen et al., 2021). Systematic reviews of observational population-based studies suggested an increased risk of comorbidity of autoimmune diseases including SLE, Sjögren’s syndrome, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disorders, celiac disease, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and Addison’s disease in women with endometriosis (Kvaskoff et al., 2015; Shigesu et al., 2019). Nevertheless, as stressed by the authors, the quality of the evidence in these systematic reviews was generally poor and did not allow for accurate estimation of increased risk and have no clinical diagnostic utility (Kvaskoff et al., 2015; Shigesu et al., 2019). However, since most studies of endometriosis include

women of reproductive age, longer follow-up studies are needed to ascertain the true risk of autoimmune diseases that may occur after menopause. Larger follow-up studies would also help to understand whether endometriosis is a risk factor or a consequence of autoimmune diseases or if these two types of disorders share pathological mechanisms and pathways resulting in their co-occurrence. Moreover, a recent study suggested that concomitant autoimmunity may be a risk factor of more severe stages of the revised American Fertility Society (AFS) classification of endometriosis, although the type of endometriosis was not evaluated (Vanni et al., 2021). Similarly, in our study, study ANA-positive patients had more severe stages of the rASRM classification and more extensive lesions in the Enzian classification.

In the last few years, some studies have specifically evaluated the association between endometriosis and SLE leading to a suspected link between these two diseases (Fan et al., 2021; Lin et al., 2020; Matorras et al., 2007; Harris et al., 2016). SLE is one of the most common autoimmune disease that affects multiple organs, including the skin, joints, and kidneys (Lisnevskaja et al., 2014). It is a complex disease, probably resulting from an interaction between genetic and environmental risk factors (Lisnevskaja et al., 2014). The prevalence of SLE is higher in females than males at a 9:1 ratio. Its incidence is highest in females of early reproductive age, which is similar to endometriosis. Reproductive and hormonal factors also likely play roles in the etiologies of endometriosis and SLE. Hormonal influences on endometriosis are evident from the timing of symptoms that typically appear after menarche and end with menopause, as well as the efficacy of hormonal treatments including oral contraceptives (Bulun, 2009). Early menarche, exogenous hormone use, including both oral contraceptives and hormonal replacement therapy, and surgical menopause have been associated with the risk of SLE (Costenbader et al., 2007; Lateef and Petri, 2012). The similarities between the underlying humoral immune dysfunction observed in SLE and endometriosis and the similar direction of associations between hormonal risk factors in these two diseases may explain why a stronger association has been observed between endometriosis and SLE compared to other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (Harris et al., 2016).

Many autoantibodies have been investigated and found to be elevated in endometriosis patients. Among all the types evaluated, anti-endometrial antibodies have been extensively studied and have been suggested as a potential diagnostic biomarker. Other autoantibodies are nonspecific for endometriosis, but some, such as ANAs, have been found to be elevated in endometriosis (Taylor et al., 1991; Pasoto et al., 2005; Vilas Boas et al., 2022; DCruz et al., 1996). One study observed a prevalence of 27.9% of positive ANA being significantly higher than in controls and identified that ANA titers increased when the AFS disease stage progressed (Taylor et al., 1991). ANA are frequent serological findings in patients with autoimmune disease, particularly SLE. We found greater positivity of ANAs in DE patients which may reflect a state of pre-autoimmunity concerning rheumatic diseases. It is noteworthy that in our study, DE patients referred more arthralgia and asthenia compared to the other groups evaluated, suggesting that this type of disease may have a higher inflammatory substrate as has previously been described (Munrós et al., 2017; Coloma et al., 2019; Pasoto et al., 2005). Nevertheless, ANA positivity may also be only a bystander marker of endometrial autoimmunity (Vilas Boas et al., 2022). Another study showed that the ANA positivity among endometriosis patients appeared to be an immunological secondary effect that did not represent an aggravating factor in patients with pelvic endometriosis. It is important to stress that the current revised classification criterion for SLE (Aringer et al., 2019) includes the use of positive ANA at a titer of 1:80 at any time, as a required entry criterion, and is considered a highly sensitive screening test. On another hand, other autoantibodies or autoimmunity markers found in SLE, such as cardiolipin antibody levels, complement or Anti-Ro and La antibodies, have been evaluated in previous studies, suggesting higher levels in endometriosis patients but with controversial results (Kennedy et al., 1989; Kilpatrick et al., 1991;

Taylor et al., 1991; Karadadas et al., 2020). Furthermore, in our study all ANA-positive patients were ENA antibody negative. Numerous studies have demonstrated that a positive ANA test is a strong indicator of the presence of autoimmune disease, and this test is a good methodology to extensively screen for autoimmunity. Nevertheless, the anti-ENA test is a useful marker to aid in the complex clinical diagnosis of autoimmune disease and some ENA antibodies are specific to different types of autoimmune disorders. To the contrary, ANA are less specific, are frequently positive in patients with different types of autoimmune diseases and are detected at low titers (1:40) in 30% of healthy individuals. Furthermore, it has been reported that more than 30% of ANA positive patients test negative for ENA antibodies (Banhuk et al., 2018).

Our study has several strengths. Firstly, all blood samples were obtained just before surgery in order to assess the basal autoimmune profile of these patients. Secondly, this was a prospective case-control study, in which all patients underwent surgery and were definitively classified into the study or control group according to surgical findings and histology and not only according to the presurgical work-up. Thirdly, patients with diagnosed autoimmune disorders were excluded from our study. And lastly, the autoantibody panel used in the present study included all the antibodies usually tested in SLE patients that are part of the diagnostic criteria for SLE.

Nonetheless, the present study also has some limitations. First, the sample size was small and arbitrarily decided according to previous studies analyzing antibody levels in other inflammatory conditions and endometriosis. Second, the C group was composed of controls without endometriosis who underwent surgery for benign adnexal pathology or tubal sterilization to verify the absence of endometriosis lesions and, therefore, not all were completely healthy. Third, we performed a single determination of autoantibodies and symptoms and, thus, a longer follow up with subsequent study points may provide relevant information about autoimmune risk. Remarkably, in previously positive patients, ANA may appear several years prior to the clinical appearance of rheumatic disease (Grygiel-Górniak et al., 2018). Finally, patients receiving hormonal treatment were excluded, since they may have a different autoantibody profile as previously suggested (Lin et al., 2020).

In conclusion, our study shows that DE patients have increased ANA levels compared with Non-DE patients and healthy controls. There were no significant differences on other autoantibody levels among the study groups. DE patients reported more arthralgia and asthenia, suggesting more generalized pain. Nonetheless, further research is warranted to confirm our findings and to assess the role of ANAs in the pathophysiological mechanisms of endometriosis.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., et al., 2019. European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma* 71 (9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
- Banhuk, F.W., Pahim, B.C., Jorge, A.S., Menolli, R.A., 2018. Relationships among antibodies against extractable nuclear antigens, antinuclear antibodies, and autoimmune diseases in a Brazilian public hospital. *Autoimmune Dis.* 2018 (Sep 30), 9856910. <https://doi.org/10.1155/2018/9856910>.
- Bianco, B., André, G.M., Vilarino, F.L., Peluso, C., Mafra, F.A., Christofolini, D.M., et al., 2012. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum. Immunol.* 73 (3), 306–315. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.12.009>.
- Bourdel, N., Alves, J., Pickering, G., Ramilo, I., Roman, H., Canis, M., 2015. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale. *Hum. Reprod. Update* 21 (1), 136–152. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu046>.
- Bulun, S.E., 2009. Endometriosis. *N. Engl. J. Med* 360 (3), 268–279. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804690>.

Burney, R.O., Giudice, L.C., 2012. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 98 (3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.

Chen, S.F., Yang, Y.C., Hsu, C.Y., Shen, Y.C., 2021. Risk of rheumatoid arthritis in patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study. *J. Women's Health (Larchmt.)* 30 (8), 1160–1164. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8431>.

Coloma, J.L., Martínez-Zamora, M.A., Collado, A., Gràcia, M., Rius, M., Quintas, L., et al., 2019. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 146 (2), 157–163. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12822>.

Costabile, M., 2010. Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum. *J. Vis. Exp.* 29 (37), 1923. <https://doi.org/10.3791/1923>.

Costenbader, K.H., Feskanich, D., Stampfer, M.J., Karlson, E.W., 2007. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 56 (4), 1251–1262. <https://doi.org/10.1002/art.22510>.

D'Cruz, O.J., Wild, R.A., Haas Jr, G.G., Reichlin, M., 1996. Antibodies to carbonic anhydrase in endometriosis: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory parameters. *Fertil. Steril.* 66 (4), 547–556. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58566-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58566-5).

Dias Jr, J.A., de Oliveira, R.M., Abrao, M.S., 2006. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 93 (3), 262–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.03.005>.

Eaton, W.W., Rose, N.R., Kalyadjan, A., Pedersen, M.G., Mortensen, P.B., 2007. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J. Autoimmun.* 29 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.05.002>.

Eisenberg, V.H., Zolti, M., Soriano, D., 2012. Is there an association between autoimmunity and endometriosis. *Autoimmun. Rev.* 11 (11), 806–814. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.005>.

Fan, Y.H., Leong, P.Y., Chiou, J.Y., Wang, Y.H., Ku, M.H., Wei, J.C., 2021. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci. Rep.* 11 (1), 532. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79954-z>.

Grygiel-Górniak, B., Rogacka, N., Puszczewicz, M., 2018. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. *Reumatologia* 56 (4), 243–248. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77976>.

Harris, H.R., Costenbader, K.H., Mu, F., Kvaskoff, M., Malspeis, S., Karlson, E.W., et al., 2016. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann. Rheum. Dis.* 75 (7), 1279–1284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207704>.

Karadadas, E., Hortu, I., Ak, H., Ergenoglu, A.M., Karadadas, N., Aydin, H.H., 2020. Evaluation of complement system proteins C3a, C5a and C6 in patients of endometriosis. *Clin. Biochem.* 81, 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.005>.

Keckstein, J., Hudelist, G., 2021. Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. *Best. Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 71, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.11.004>.

Kennedy, S.H., Nunn, B., Cederholm-Williams, S.A., Barlow, D.H., 1989. Cardiolipin antibody levels in endometriosis and systemic lupus erythematosus. *Fertil. Steril.* 52 (6), 1061–1062. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53175-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53175-6).

Kilpatrick, D.C., Haining, R.E., Smith, S.S., 1991. Are cardiolipin antibody levels elevated in endometriosis. *Fertil. Steril.* 55 (2), 436–437. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54144-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54144-2).

Kvaskoff, M., Mu, F., Terry, K.L., Harris, H.R., Poole, E.M., Farland, L., et al., 2015. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases. *Hum. Reprod. Update* 21 (4), 500–516. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv013>.

Lateef, A., Petri, M., 2012. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 38 (2–3), J170–J176. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.002>.

Lebovic, D.I., Mueller, M.D., Taylor, R.N., 2001. Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 75 (1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01630-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01630-7).

Lin, Y.H., Yang, Y.C., Chen, S.F., Hsu, C.Y., Shen, Y.C., 2020. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: A nationwide population-based cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 302 (5), 1197–1203. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05726-9>.

Lisnevskaja, L., Murphy, G., Isenberg, D., 2014. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 384 (9957), 1878–1888. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).

Martínez-Zamora, M.A., Coloma, J.L., Gracia, M., Rius, M., Castelo-Branco, C., Carmona, F., 2021. Long-term Follow-up of Sexual Quality of Life after Laparoscopic Surgery in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 28 (11), 1912–1919. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.023>.

Matarras, R., Ocerin, I., Unamuno, M., Nieto, A., Peiró, E., Burgos, J., et al., 2007. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 16 (9), 736–740. <https://doi.org/10.1177/0961203307081339>.

McNamara, H.C., Frawley, H.C., Donoghue, J.F., Readman, E., Healey, M., Ellett, L., Reddington, C., Hicks, L.J., Harlow, K., Rogers, P.A.W., Cheng, C., 2021. Peripheral, central, and cross sensitization in endometriosis-associated pain and comorbid pain syndromes. *Front. Reprod. Health* 3, 729642. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.729642>.

Munrós, J., Martínez-Zamora, M.A., Tàssies, D., Coloma, J.L., Torrente, M.A., Reverter, J. C., et al., 2017. Total circulating microparticle levels are increased in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 32 (2), 325–331. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew319>.

Pasoto, S., Abrao, M.S., Viana, V.S., Bueno, C., Leon, E.P., Bonfa, E., 2005. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am. J. Reprod. Immunol.* 53 (2), 85–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00252.x>.

Pengo, V., Tripodi, A., Reber, G., Rand, J.H., Ortel, T.L., Galli, M., et al., 2009. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 7 (10), 1737–1740. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>.

Porpora, M.G., Scaramuzzino, S., Sangiuliano, C., Piacenti, L., Bonanni, V., Piccioni, M. G., et al., 2020. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol. Endocrinol.* 36 (4), 356–359. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1655727>.

Reis, F.M., Petraglia, F., Taylor, R.N., 2013. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum. Reprod. Update* 19 (4), 406–418. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>.

Ros, C., Rius, M., Abrao, M.S., deGuirior, C., Martínez-Zamora, M.A., Gracia, M., et al., 2021. Bowel preparation prior to transvaginal ultrasound improves detection of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and is well tolerated: prospective study of women with suspected endometriosis without surgical criteria. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 57 (2), 335–341. <https://doi.org/10.1002/uog.22058>.

Saunders, P.T.K., Horne, A.W., 2021. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *May 27 Cell* 184 (11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>.

Shiges, N., Kvaskoff, M., Kirtley, S., Feng, Q., Fang, H., Knight, J.C., et al., 2019. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 25 (4), 486–503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>.

Sinaii, N., Cleary, S.D., Ballweg, M.L., Nieman, L.K., Stratton, P., 2002. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum. Reprod.* 17 (10), 2715–2724. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>.

Taylor, P.V., Maloney, M.D., Campbell, J.M., Skerrow, S.M., Nip, M.M., Parmar, R., et al., 1991. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 98 (7), 680–684. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13455.x>.

Vanni, V.S., Villanacci, R., Salmeri, N., Papaleo, E., Delprato, D., Ottolina, J., et al., 2021. Concomitant autoimmunity may be a predictor of more severe stages of endometriosis. *Sci. Rep.* 11 (1), 15372. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94877-z>.

Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., Fedele, L., 2014. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10 (5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>.

Vilas Boas, L., Bezerra Sobrinho, C., Rahal, D., Augusto Capellari, C., Skare, T., Nishihara, R., 2022. Antinuclear antibodies in patients with endometriosis: a cross-sectional study in 94 patients. *Hum. Immunol.* 83 (1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.10.001>.

Yoshii, E., Yamana, H., Ono, S., Matsui, H., Yasunaga, H., 2021. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database. *Am. J. Reprod. Immunol.* 86 (5), e13486. <https://doi.org/10.1111/aji.13486>.

Zhang, T., De Carolis, C., Chi, G., Man, W., Wang, C.C., 2018. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun. Rev.* 17 (10), 945–955. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017>.

4.2. Estudio 2

“PREVALENCIA DE FIBROMIALGIA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS PROFUNDA”

“PREVALENCE OF FIBROMYALGIA AMONG WOMEN WITH DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS”

José Luis Coloma, M Ángeles Martínez-Zamora, Antonio Collado, Meritxell Gràcia, Mariona Rius, Lara Quintas, Francisco Carmona.

International Journal of Gynaecology and Obstetrics 2019;146(2):157-163.

Factor de Impacto (2019): 2.21 Cuartil: 2º Obstetrics & Gynecology

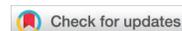
Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de fibromialgia entre mujeres que padecen endometriosis y analizar el impacto de la fibromialgia en la calidad de vida

Métodos: Se diseñó un estudio observacional tipo caso-control llevado a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona, con tres grupos de pacientes: pacientes con formas graves de endometriosis (DE; n=80), pacientes con endometriosis superficial y endometriomas (non-DE; n=76), y pacientes sin endometriosis como grupo control (C; n=73). Se valoró la presencia de fibromialgia a través del London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire (LFESSQ), con una versión que valora 4 categorías de dolor (LFESSQ-4), y una versión que añade dos categorías de fatiga (LFESSQ-6). Para valorar la calidad de vida se utilizó el cuestionario SF-36. El impacto de la fibromialgia y otras características clínicas fue valorado con un análisis de regresión multivariada.

Resultados: Una proporción más alta de mujeres cumplió criterios de fibromialgia en el grupo DE que en el grupo non-DE y en el grupo control tanto en el LFESSQ-4 (31 [39%], 12 [16%], and 6 [8%], respectivamente; p=0.009) como en el LFESSQ-6 (22 [28%], 8 [11%], y 4 [5%], respectivamente; p=0.008). En el grupo DE se registraron puntuaciones más bajas para todas las dimensiones de calidad de vida del SF-36. Las mujeres con DE que cumplieron criterios para fibromialgia tuvieron puntuaciones más bajas para valores de componente físico del SF-36 (-31.6; 95% Intervalo de confianza, -50.8 a -12.3; p=0.003).

Conclusiones: La prevalencia estimada de fibromialgia fue más alta entre pacientes afectas de DE. Mujeres con DE y un cribado positivo para fibromialgia presentaron parámetros más bajos de calidad de vida.



Received: 11 May 2018 | Revised: 21 January 2019 | Accepted: 10 April 2019 | First published online: 9 May 2019

DOI: 10.1002/ijgo.12822

CLINICAL ARTICLE

Gynecology

WILEY



Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis

Jose Luis Coloma¹ | Maria-Angeles Martínez-Zamora^{1,2,3,*} | Antonio Collado⁴ |
Meritxell Gràcia¹ | Mariona Rius¹ | Lara Quintas¹ | Francisco Carmona^{1,2,3}

¹Department of Gynecology, Institut Clínic de Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Service of Rheumatology, Institut Clínic d'Espesialitats Mèdiques i Quirúrgiques, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

***Correspondence**

Maria-Angeles Martínez-Zamora, Department of Gynecology, Institut Clínic de Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: mazamora@clinic.cat

Funding Information

Hospital Clínic de Barcelona; Asociación de Afectadas de Endometriosis de Cataluña

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of fibromyalgia among women with endometriosis and analyze the effect of fibromyalgia on health-related quality of life (HRQoL).

Methods: An observational case-control study conducted at a tertiary hospital in Barcelona between April 2015 and March 2017 among women with deep infiltrating endometriosis (DIE; n=80), women with superficial endometriosis or ovarian endometrioma (non-DIE; n=76), and control women without endometriosis (n=73). Fibromyalgia was assessed via the London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire (LFESSQ). HRQoL was evaluated with the 36-Item Short Form (SF-36) questionnaire. The impact of fibromyalgia and other clinical characteristics was assessed by multivariate regression analysis.

Results: More women fulfilled the criteria for fibromyalgia in the DIE group than in the non-DIE and control groups by LFESSQ-4 (31 [39%], 12 [16%], and 6 [8%], respectively; $P=0.009$) and LFESSQ-6 (22 [28%], 8 [11%], and 4 [5%], respectively; $P=0.008$). The DIE group reported significantly poorer HRQoL for all SF-36 dimensions. Women with DIE who fulfilled the criteria for fibromyalgia had lower physical component scores (-31.6 ; 95% confidence interval, -50.8 to -12.3 ; $P=0.003$).

Conclusion: The estimated prevalence of fibromyalgia was higher among women with DIE. Women with DIE and positive fibromyalgia screening had lower HRQoL.

KEYWORDS

Deep infiltrating endometriosis; Endometriosis; Fibromyalgia; London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire; Pain; Quality of life; SF-36 questionnaire

1 | INTRODUCTION

Endometriosis is a leading cause of pain and infertility among women, and can severely impair quality of life and work productivity across countries and ethnicities.¹ Despite an estimated prevalence of 10% in women² and substantial associated costs,³ the etiology of endometriosis remains largely unknown.

Although little is known about the causes of endometriosis, in recent years, different research studies have associated endometriosis with different types of autoimmune diseases, cancer, cardiovascular

diseases, asthma and atopy.^{4,5} Therefore, it has been postulated that patients with endometriosis could present a higher risk of developing these chronic diseases.^{4,5} A more detailed investigation of these associations could help to advance the knowledge of the causes and consequences of endometriosis. In addition, because endometriosis is very prevalent, it would be expected that the establishment of tools for early detection and specific prevention of these chronic diseases could have an important impact on public health in general.⁶

Recent studies have suggested that there is a high prevalence of fibromyalgia among women with endometriosis,^{4,7,8} although another

study reported contradictory results.⁹ Furthermore, no data are available on the prevalence of fibromyalgia among women with different types of endometriosis such as deep infiltrating endometriosis (DIE), which is known to cause high levels of pain.² Therefore, the aim of the present study was to determine the prevalence of fibromyalgia among women with different types of endometriosis and to assess the effect of fibromyalgia on their health-related quality of life (HRQoL).

2 | MATERIALS AND METHODS

The present preliminary observational case-control study was conducted among women attending Hospital Clínic of Barcelona, a tertiary university teaching hospital in Barcelona, Spain, between April 6, 2015 and March 31, 2017. The study was supported by a "Premi Fi de Residència Emili Letang" grant from the Hospital Clínic of Barcelona and was approved by the local ethics committee in accordance with the relevant regulations (no. 5497). All women gave informed consent before initiation of the study.

The study was designed to examine fibromyalgia screening scores and the estimated point prevalence of fibromyalgia in three groups of women: those with DIE (DIE group); those with ovarian endometrioma or superficial endometriosis, but no DIE (non-DIE group); and those without endometriosis and without any rheumatologic or autoimmune disease (control group). All study participants were premenopausal, aged 18–40 years, and had a body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters) of less than 30. The exclusion criteria were malignancy or a history of malignancy, endocrine, cardiovascular, rheumatologic, autoimmune or systemic inflammatory diseases, premature ovarian failure, or menopausal status. Women who had been pregnant, had breastfed, or had presented with an infectious disease within 6 months of the study were also excluded.

The DIE group included women suspected to have DIE on the basis of an extensive preoperative protocol described elsewhere.¹⁰ In brief, all women with suspected DIE underwent clinical examination and transvaginal ultrasound (TV-US), and magnetic resonance imaging was performed in selected cases. DIE was diagnosed when the lesions penetrated more than 5 mm under the peritoneal surface and were histologically confirmed after the laparoscopic procedure performed for the surgical management of DIE. The non-DIE group included women undergoing surgery for an ovarian endometrioma of 3 cm or larger (detected by TV-US and confirmed during the surgical procedure). Women with a novel finding of superficial endometriosis and/or ovarian endometrioma (but no DIE) during treatment for a benign adnexal pathology were also included in the non-DIE group. Findings of endometriosis were confirmed by histologic examination. The control group included women without presurgical suspicion of endometriosis (based on clinical or TV-US examination) who underwent laparoscopy for a mild benign adnexal pathology (e.g., adnexectomy, cystectomy, or tubal sterilization) and showed no signs of endometriosis or an inflammatory pelvic condition during surgery. After a woman was enrolled in the DIE group, the next two women without suspicion

of DIE undergoing surgery with and without endometriosis were enrolled in the non-DIE group and the control group, respectively.

Operative laparoscopy was performed for all study women. The excised tissue was examined for pathology, and the women were definitively assigned to the DIE, non-DIE, or control group on the basis of the laparoscopy and histologic results.

Clinical and epidemiologic data, including age, BMI, ethnicity, educational level, and smoking status, were collected from all participants. Women were also asked to quantify the severity of dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain via a visual analog scale (VAS), a frequently used tool for the measurement of pain associated with endometriosis.¹¹ Women graded their perception of each type of pain on a 10-cm line from 0 (no pain) to 10 (unbearable pain); a mean VAS score of 7 or higher was considered severe.¹²

Before the surgical procedure, all women were asked to complete the London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire (LFESSQ) for fibromyalgia screening, a six-item questionnaire with four items related to widespread pain and two items related to fatigue.¹³ The LFESSQ has been translated into Spanish and validated in accordance with international recommendations on the methodology of quality-of-life (QoL) questionnaires.¹⁴ A positive diagnosis of fibromyalgia was considered when either all four pain criteria (LFESSQ-4) or both the four-pain and the two-fatigue criteria (LFESSQ-6) were met.¹³ The sensitivity of LFESSQ-4 and LFESSQ-6 for fibromyalgia has been reported to be 100% (95% CI, 90–100) and 93% (95% CI, 84–100), respectively,¹³ and the specificity has been reported to be 53% (95% CI, 35–71) and 80% (95% CI, 66–94) for LFESSQ-4 and LFESSQ-6, respectively.¹³ The positive predictive value was 56.8% (95% CI, 53.0%–60.6%) using the LFESSQ-4 and 70.6% (95% CI, 55.3%–85.9%) using the LFESSQ-6. For those initially screening negative, the rest-retest reliability was 95.0% (95% CI, 88.8%–100%) for the LFESSQ-4 and 81.0% (95% CI, 69.1%–92.8%) for the LFESSQ-6.¹³

The prevalence of fibromyalgia in the different study groups was calculated as previously described.¹⁵ In brief, the point prevalence of fibromyalgia was determined as the percentage of study women who screened positive for LFESSQ-4 or LFESSQ-6, multiplied by the corresponding positive predictive value (PPV), reported as 0.18 and 0.25 for LFESSQ-4 and LFESSQ-6, respectively, in Spain.¹⁵

General HRQoL was evaluated by the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) questionnaire translated into Spanish. Specifically, the SF-36 version 2 (SF-36v2) Health Survey 2000 adapted by Alonso¹⁶ in 2003 was used. The questionnaire comprised 36 items and assessed eight health concepts: physical functioning, role limitations due to physical health, body pain, energy/fatigue, role limitations due to emotional problems, emotional well-being, social functioning, and general health perception. An aggregate percentage score for a summary of physical QoL (physical component summary; PCS) and emotional QoL (mental component summary; MCS) was obtained via the mean of the respective physically and emotionally relevant items.¹⁶

Data analyses were performed by using SPSS version 20 (IBM, Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm SD;

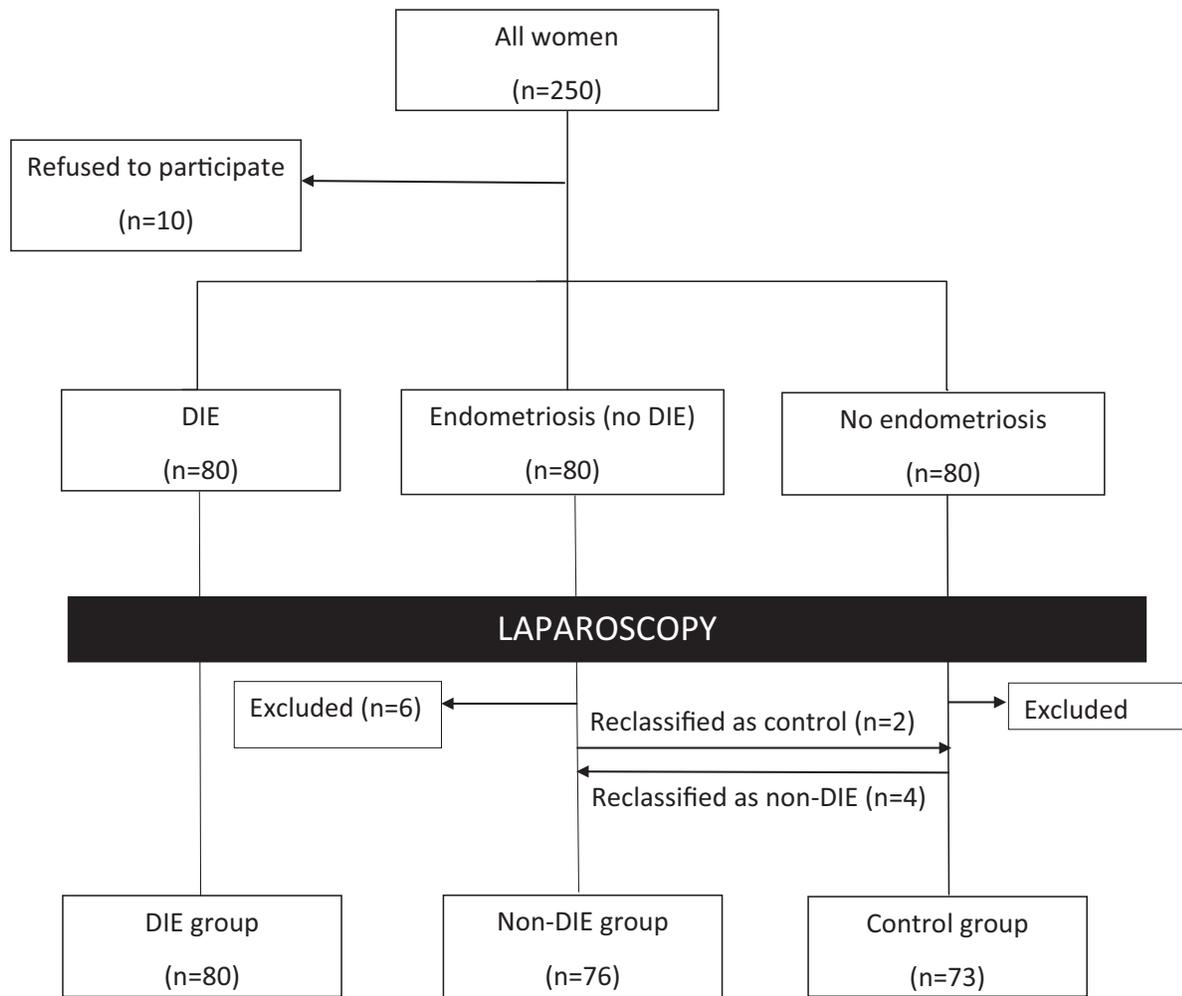


FIGURE 1 Flow chart showing recruitment of the study population. The DIE group included women with deep infiltrating endometriosis; the non-DIE group included women with endometriomas and/or superficial peritoneal endometriosis but without DIE; the control group included women with benign adnexal pathology and without endometriosis. Six women in the non-DIE group were excluded due to the presence of an acute infectious process concomitant with ovarian endometrioma. Five women in the control group did not fulfill the inclusion criteria (three cases of malignancy and two cases of infection) and were excluded.

categoric variables were expressed as number (percentage). The χ^2 test was used for statistical analysis of qualitative data, and one-way analysis of variance was used for quantitative data. Confidence intervals (CIs) for fibromyalgia point prevalence were calculated by using the modified Wald method.¹⁷ A multivariate logistic regression model was constructed via the stepwise method. A *P* value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

3 | RESULTS

Among an initial group of 250 women, 10 refused to participate in the study. Thus, 240 women (consecutively recruited and fulfilling the inclusion criteria) were divided among the three study groups. Four

patients who were initially assigned to the control group were reallocated to the non-DIE group after the discovery of histologically confirmed superficial endometriosis. Two women in the non-DIE group were reclassified to the control group because the surgical procedure did not show any signs of endometriosis. Six women in the non-DIE group were excluded due to the presence of an acute infectious process concomitant with ovarian endometrioma. Five patients in the control group did not fulfill the inclusion criteria (three cases of malignancy and two of pelvic infection) and were also excluded from the analysis. The final sample of 229 women comprised 80 women in the DIE group, 76 in the non-DIE group, and 73 in the control group (Fig. 1).

Table 1 summarizes the baseline demographic and clinical characteristics of the study women by group. There were significantly more

TABLE 1 Baseline clinical and demographic data of the study women by group.^a

Characteristic	Control group (n=73)	Non-DIE group (n=76)	DIE group (n=80)	P value
Age, y	34.7 ± 6.6	35.8 ± 5.6	35.3 ± 5.7	0.273 ^b
BMI	25.2 ± 4.9	23.0 ± 3.8	23.1 ± 3.5	0.864 ^b
Current smoker	23 (32)	26 (34)	27 (34)	0.951 ^c
Marital status: married	42 (58)	45 (59)	48 (60)	0.920 ^c
Educational status				<0.015 ^c
Primary	18 (25)	8 (11)	10 (13)	
Secondary	22 (30)	35 (48)	36 (45)	
University	33 (45)	33 (43)	34 (43)	
History of live birth	35 (48)	32 (42)	19 (24)	<0.017 ^c
Pain symptoms				
Dysmenorrhea (VAS ≥7)	19 (26)	48 (63)	66 (83)	<0.001 ^c
Mean VAS score	3.8 ± 1.2	6.5 ± 2.5	8.8 ± 1.3	<0.001 ^b
Dyspareunia (VAS ≥7)	1 (1)	12 (16)	59 (74)	<0.001 ^c
Mean VAS score 0–10	0.8 ± 0.2	2.0 ± 0.8	5.0 ± 1.7	<0.001 ^b
Chronic pelvic pain (VAS ≥7)	0 (0)	7 (9)	17 (21)	<0.001 ^b
Mean VAS score 0–10	0.3 ± 0.0	1.3 ± 0.3	5.3 ± 0.6	<0.001 ^b

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters); VAS, visual analog scale.

^aValues are given as mean ± SD or number (percentage) unless stated otherwise.

^bBy analysis of variance.

^cBy χ^2 test.

women reporting severe pain symptoms (dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain with a mean VAS score ≥7) in the DIE group than in the non-DIE group or the control group (all $P < 0.001$).

The characteristics of endometriosis and the medication taken by the women in the DIE and non-DIE groups are summarized in

TABLE 2 Baseline characteristics of the two groups of endometriosis.^a

Characteristic	Non-DIE group (n=76)	DIE group (n=80)	P value ^b
Ovarian endometrioma ^c	62 (82)	44 (55)	0.013
Left only	34 (55)	22 (50)	
Right only	21 (34)	13 (30)	
Bilateral	7 (11)	9 (21)	
SPE only	13 (17)	0 (0)	<0.001
Adenomyosis	6 (8)	39 (49)	<0.001
Medication	10 (13)	43 (54)	<0.001
Oral contraceptives	10 (13)	24 (30)	
GnRH-a	0 (0)	11 (14)	
Others	0 (0)	8 (10)	
Previous surgery	6 (8)	50 (63)	<0.001

Abbreviations: DIE, deep infiltrating endometriosis; GnRH-a, gonadotropin releasing hormone analog; SPE, superficial peritoneal endometriosis.

^aValues are given as mean ± SD or number (percentage).

^bBy χ^2 test.

^c23 women in the DIE group and 29 women in the non-DIE group had SPE in addition to ovarian endometrioma.

Table 2. The DIE group more frequently underwent previous endometriosis surgical procedures as compared with the other groups. The control group comprised 23 women who requested tubal sterilization and 50 who underwent surgery for a benign adnexal pathology.

A higher frequency of women fulfilled the criteria for fibromyalgia screening in the DIE group than in the non-DIE or control group. For the LFESSQ-4, the values were 31 (39%), 12 (16%), and 6 (8%) for the DIE, non-DIE, and control groups, respectively ($P = 0.009$). For the LFESSQ-6, the proportions were 22 (28%), 8 (11%) and 4 (5%), respectively ($P = 0.008$). Similarly, the point prevalence for fibromyalgia in the DIE group was 7.0% (95% CI, 1.8–16.0) and 6.7% (95% CI, 1.8–20.5) by the respective LFESSQ-4 and LFESSQ-6 criteria. The estimated prevalence of fibromyalgia was lower in the non-DIE group (2.8% [95% CI, 0–12] and 2.6% [95% CI, 0–12] for LFESSQ-4 and LFESSQ-6, respectively) and in the control group (1.5% [95% CI, 0–10] and 1.4% [95% CI, 0–10], respectively).

Each of the SF-36v2 dimension values were lower for women diagnosed with DIE than for women in the non-DIE or control group (all $P < 0.001$), indicating a significant reduction in HRQoL (Fig. 2A). Regarding the percentage scores of the PCS and MCS (Fig. 2B), the PCS score was significantly lower (68.1 ± 18.1) in the DIE group than in the non-DIE and control groups (82.4 ± 9.2 and 88.9 ± 10.3 , respectively; $P < 0.001$). MCS was also significantly worse for individuals with DIE (68.1 ± 17.7) as compared with the non-DIE and control groups (79.1 ± 11.0 and 81.9 ± 12.3 , respectively; $P < 0.001$).

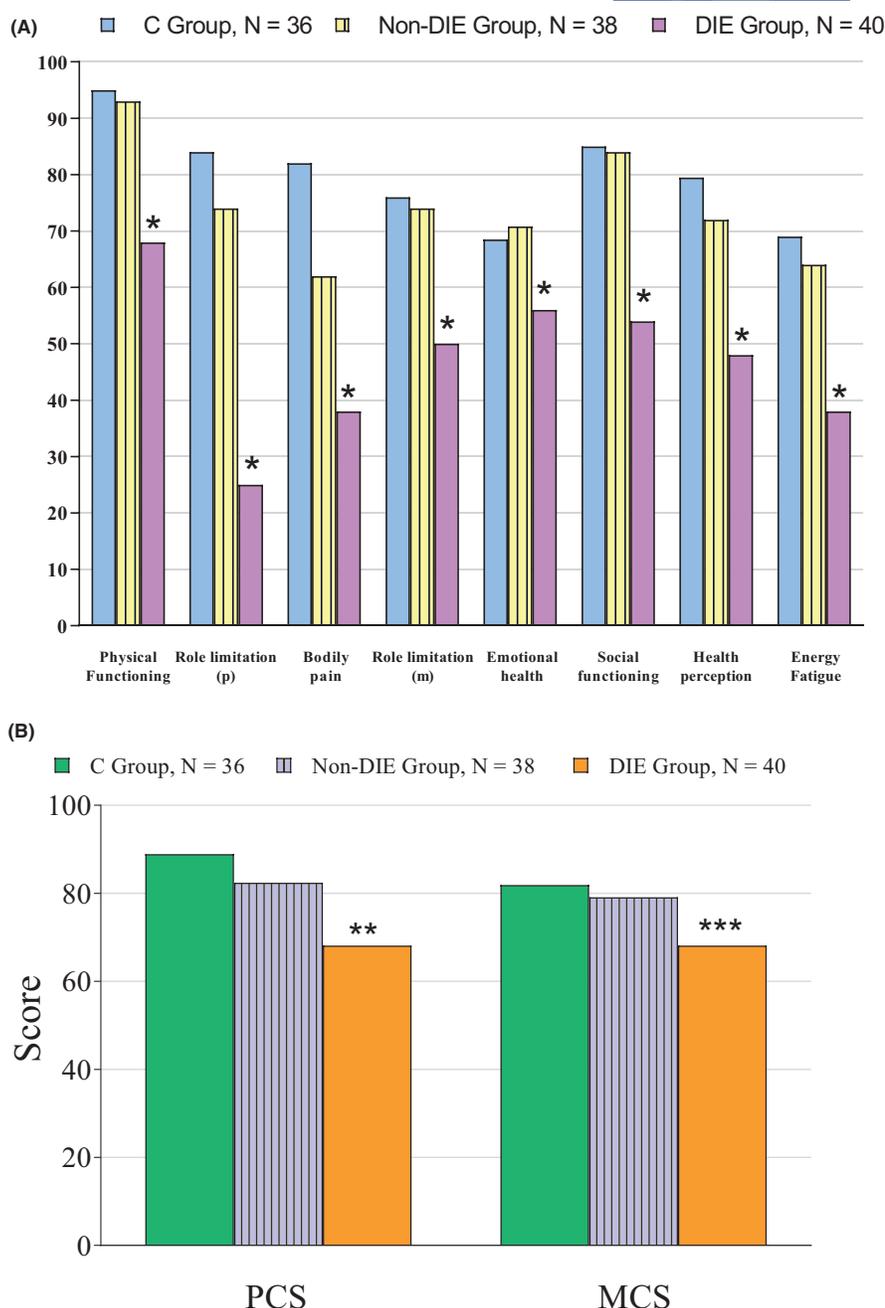


FIGURE 2 SF-36 scores of the study population. (A) Mean scores of all SF-36v2 dimensions. A lower score indicates a lower health-related quality of life (HRQoL). All SF-36v2 dimension values were lower in the deep infiltrating endometriosis (DIE) group than in the non-DIE or control group (C-group) (all $P < 0.001$), indicating a significant reduction in HRQoL (B) Mean scores of the physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) of HRQoL. The PCS score was lower (68.1 ± 18.1) in the DIE group than in the non-DIE group or C-group (82.4 ± 9.2 or 88.9 ± 10.3 , respectively; $P < 0.001$). MCS was also worse in the DIE group (68.1 ± 17.7) than in the non-DIE group or C-group (79.1 ± 11.0 and 81.9 ± 12.3 , respectively; $P < 0.001$).

In multivariate regression analysis of data for the DIE group, fulfillment of the criteria for fibromyalgia was the only parameter clearly associated with reduced PCS scores (-31.6 [95% CI, -50.8 to -12.3];

$P = 0.003$). Furthermore, in the DIE group there was a trend toward an association between screening positive for fibromyalgia and lower MCS scores (-1.7 [95% CI, -3.6 to 0.1]; $P = 0.061$).

4 | DISCUSSION

The main finding of the present study was that the point prevalence of fibromyalgia was significantly higher in the group of women who presented with histologically confirmed DIE. By contrast, the frequency of fibromyalgia was similar between women with non-DIE endometriosis and those without endometriosis. Moreover, fulfilling the criteria for fibromyalgia was associated with reduced PCS and MCS scores among women with DIE.

Previous studies have shown that women with endometriosis might have a higher risk of other medical illnesses.^{4,5} Together with the present study, these findings suggest that women with endometriosis may require greater medical care because they not only have endometriosis-related health problems, but also have other medical illnesses with a significant impact on public health.⁶ Notably, however, previous studies did not assess the risk of chronic diseases by the type of endometriosis, even though DIE is known to cause more severe symptoms as compared with other types of endometriosis.²

The exact mechanism by which DIE lesions cause pain remains unknown. Neurogenic mechanisms have been described for endometriotic lesions affecting the peripheral and central nervous system, leading to increased sensitivity to pain and stress reactivity¹⁸ In addition, recent investigations have indicated that several painful disorders might share a common pathologic process of dysregulated nociception called "central sensitization".¹⁹ Peripheral pain is initially produced locally by mechanisms such as inflammation and/or mucosal irritation, but when the nociceptive input becomes persistent or chronic, it leads to changes in the central nociceptive system.

In the case of fibromyalgia, persistent activation of the nociceptive C fibers produces a sustained release of substance P, along with excitatory amino acids (glutamate and aspartate), into the dorsal horn synapse.²⁰ Sustained release of these neurotransmitters makes the primary afferent neurons hyperexcitable, responding to lower levels of nociceptive stimuli (hyperalgesia) or to stimuli that were not previously painful (allodynia).²¹ This might explain why the women with DIE who described persistent severe pain in the present study were more likely to have fibromyalgia. The prevalence of fibromyalgia in the non-DIE group was similar to that in the healthy control group. At present, however, it remains unclear whether DIE and fibromyalgia co-occur, act as risk factors to develop one other, or evolve from localized to widespread pain disorders.

Fibromyalgia is a common condition that is recognized as a major cause of morbidity worldwide.¹⁵ The overall prevalence of fibromyalgia in our Spanish population is estimated to be 2.3%, and 3.3% among women in particular.¹⁵ Nevertheless, it is important to note that prevalence is age-related and widespread pain tends to increase with age. The prevalence of fibromyalgia among women aged 35 years, which was the mean age of the study cohort, is estimated to be approximately 1.5%,¹⁵ in concordance with the present findings. Previous studies have reported a high prevalence of fibromyalgia among women with endometriosis.^{4,7,8} A large cross-sectional survey of 3680 US Endometriosis Association members with surgically diagnosed

endometriosis in 2002 found a prevalence of fibromyalgia of 5.9%.⁴ This high prevalence was subsequently confirmed by a prospective controlled study of 45 women with histologically corroborated pelvic endometriosis, where 9% of women fulfilled the 1990 criteria of the American College of Rheumatology (ACR) for fibromyalgia.⁷ In contrast, Nunes et al.,⁹ who also utilized the 1990 ACR criteria, found that only 2 (0.8%) women had fibromyalgia among 257 Brazilian women with histopathologically confirmed endometriosis. It has been suggested that the clinical presentation of endometriosis and the prevalence of coexisting symptoms (including fibromyalgia) may not be universal, but instead may be subject to population-specific patterns.⁸ Therefore, as a strength of the present research, the study was designed with strict inclusion and exclusion criteria, whereby the diagnosis of endometriosis was histologically confirmed or excluded, and the incidence of fibromyalgia was assessed in accordance with the presence or absence of DIE.

Multivariate analysis showed that testing positive for fibromyalgia negatively affected the HRQoL of the present study population. As expected, women with DIE had significantly poorer HRQoL (reduced scores in all SF-36v2 dimensions). The physical component was particularly impaired in the DIE group as compared with the non-DIE and control groups. Mabrouk et al.²² obtained similar data not only for these four dimensions, but also for all the remaining SF-36v2 items, reflecting the impaired general HRQoL of their cohort of women. Furthermore, the present multivariate regression analysis of the DIE group found that fulfillment of the criteria for fibromyalgia was the only parameter associated with lower PCS, and this parameter also showed a trend to lower MCS scores.

The present study has some limitations. First, the sample size was small and arbitrarily chosen on the basis of studies analyzing the prevalence of fibromyalgia in other diseases.^{23,24} Second, the diagnosis of fibromyalgia was not based on clinical features at examination, which commonly include widespread musculoskeletal pain, sleep difficulties, neuropsychologic complaints, and tender points²⁵; however, the present results were in line with previous reports of fibromyalgia prevalence.^{6,8} Third, the study, included all women with endometriosis and control women regardless of intake of hormonal medication, although this treatment might have influenced the results. However, a subanalysis of fibromyalgia prevalence and HRQoL among the endometriosis and control groups stratified by hormonal treatment did not find statistical differences (data not shown).

Fourth, the prevalence of smoking was high in the study population at the time that the study was performed and might have influenced the results. Overall, 34% of smokers in the cohort were considered occasional or social smokers (<5 cigarettes per day; <3 or <7 days per week, respectively). Although a subanalysis of smokers versus non-smokers found no differences with respect to fibromyalgia prevalence and HRQoL, the sample size may have been too small to obtain firm conclusions. Further studies should be performed to evaluate this parameter in other populations with different smoking habits. Fifth, the main indication for surgery among women with endometriosis but without DIE in the study department was

ovarian endometrioma, and the indication for women with isolated peritoneal endometriosis was very low. As a result, the non-DIE group predominantly comprised women with ovarian endometrioma, and only 17% had isolated superficial peritoneal endometriosis, which must be considered a limitation of the study. Last, as expected, a high percentage (63%) of women in the DIE group had previously undergone surgery, which might have biased the results. Nevertheless, a subanalysis of the DIE group with and without previous surgery did not find significant differences with respect to the prevalence of fibromyalgia (data not shown).

In conclusion, the results of the present study suggest that there is an increased prevalence of fibromyalgia among women with surgically and histologically confirmed DIE. Furthermore, multivariate analysis showed that women with DIE and a positive screening for fibromyalgia had a lower HRQoL. Further studies are needed to confirm whether women with DIE have an increased risk of fibromyalgia.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JLC contributed to study design, recruitment of women, questionnaire evaluation, data analysis, and manuscript drafting. M-AM-Z contributed to study design, recruitment of women, data analysis, manuscript preparation, and critical discussion. AC contributed to study design and critical revision. MG, MR, and LQ contributed to recruitment of women, data analysis, and critical revision. FC contributed to study design, data analysis, manuscript drafting, and critical discussion. All authors revised the manuscript critically, provided final approval of the submitted manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported in part by a grant from the Hospital Clínic de Barcelona and in part by a donation from the “Asociación de Afectadas de Endometriosis de Cataluña”.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366–373.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268–279.
- Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, D’Hooghe T. Endometriosis cost assessment (the EndoCost study): A cost-of-illness study protocol. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71:170–176.
- Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: A survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17:2715–2724.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015;21:500–516.
- Missmer SA. Commentary: Endometriosis-epidemiologic considerations for a potentially “high-risk” population. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1154–1155.
- Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: A comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53:85–93.
- Fourquet J, Sinaï N, Stratton P, et al. Characteristics of women with endometriosis from the USA and Puerto Rico. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2015;7:129–135.
- Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Prevalence of fibromyalgia and quality of life in women with and without endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:307–310.
- Carmona F, Martínez-Zamora A, González X, Ginés A, Buñesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril*. 2009;92:868–875.
- Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21:136–152.
- Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. Ovarian endometrioma: Severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27:702–711.
- White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol*. 1999;26:880–884.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186–3391.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:448–453.
- Alonso J. Spanish versions of SF-36v2™ Health Survey © 2000 adapted by Alonso et al. in 2003 [Internet]. Barcelona: Institut Municipal d’Investigació Mèdica (IMAS) 2003; 2015. http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/SF36_CUESTIONARIOpdf.pdf. Accessed November 15, 2016.
- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998;52:119–126.
- Luisi S, Pizzo A, Pinzauti S, et al. Neuroendocrine and stress-related aspects of endometriosis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36:15–23.
- Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: Mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011;12:15–24.
- Serra J, Collado A, Solà R, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*. 2014;75:196–208.
- Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: Implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000;87:201–211.
- Mabrouk M, Montanari G, Guerrini M, et al. Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:98.
- Melikoglu M, Melikoglu MA. The prevalence of fibromyalgia in patients with Behçet’s disease and its relation with disease activity. *Rheumatol Int*. 2013;33:1219–1222.
- Yanmaz MN, Mert M, Korkmaz M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int*. 2012;32:871–874.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160–172.

4.3. Estudio 3

“SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE CALIDAD DE VIDA SEXUAL TRAS CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS PROFUNDA”

“LONG-TERM FOLLOW-UP OF SEXUAL QUALITY OF LIFE AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY IN PATIENTS WITH DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS.”

M Ángeles Martínez-Zamora, José Luis Coloma*, Meritxell Gràcia, Mariona Rius, Camil Catelo-Branco, Francisco Carmona. *M Ángeles Martínez y José Luis Coloma son coautores de este artículo.

Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2021;28(11):1912-1919

Factor de Impacto (2021): 4.31 Cuartil: 1º Obstetrics & Gynecology

Resumen

Objetivo: Se diseñó un estudio prospectivo tipo caso-control y se realizó un seguimiento a largo plazo para cuantificar la afectación de la calidad de vida sexual y calidad de vida general en pacientes sexualmente activas que habían sido sometidas a resección laparoscópica de lesiones de endometriosis profunda (DE)

Diseño: 193 pacientes (tras pérdidas y exclusiones) se dividieron en 2 grupos: uno de 129 mujeres premenopáusicas con DE (grupo DE) y 64 pacientes sanas a las que se le realizó una ligadura tubárica (grupo C). En todas se realizó cirugía laparoscópica, bien para el tratamiento de las lesiones endometriósicas o para esterilización tubárica. Todas las mujeres se siguieron durante al menos 36 meses, completando los cuestionarios SF-36 para valorar su calidad de vida general y 3 cuestionarios autoadministrados para evaluar diferentes aspectos de la calidad de vida sexual: el “generic Sexual Quality of Life–Female questionnaire (SQOL-F)”, el “Female Sexual Distress Scale (FSDS)” que evalúa el estrés asociado a la esfera sexual y el “Brief Profile of Female Sexual Function (B-PFSF)” que criba el deseo sexual hipoactivo. Tanto las pacientes con DE como las pacientes del grupo C completaron los 4 cuestionarios de forma previa a la cirugía, y las pacientes con DE completaron los cuestionarios a los 6 y 36 meses tras la intervención.

Resultados: La comparación de forma previa a la cirugía mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con alteraciones de la calidad de vida general y sexual en pacientes con DE. Se observó una mejora significativa en ambos parámetros de calidad general y sexual, en el grupo de DE a los 6 meses, con puntuaciones muy similares a los del grupo C. La evaluación a los 36 meses de la cirugía mostró parámetros de calidad de vida sexual y general mejores que los previos a la intervención en el grupo DE, pero con una ligera reducción respecto a puntuaciones a los 6 meses.

Conclusiones: Tanto la calidad de vida general como la calidad de vida sexual mejoraron en pacientes con DE tras la resección completa vía laparoscópica de las lesiones de forma que esa mejora las hace comparables a pacientes sanas tras 6 meses de la cirugía, observándose una reducción de esta mejoría a los 36 meses de seguimiento.



ELSEVIER



JMIG
The Journal of Minimally Invasive Gynecology



Original Article

Long-term Follow-up of Sexual Quality of Life after Laparoscopic Surgery in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis

María-Angeles Martínez-Zamora, MD, PhD, José Luis Coloma, MD, Meritxell Gracia, MD, PhD, Mariona Rius, MD, Camil Castelo-Branco, MD, PhD, and Francisco Carmona, MD, PhD

From the Department of Gynaecology, Institute Clinic of Gynaecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clinic, Faculty of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain (all authors)

ABSTRACT **Study Objective:** We performed a long-term follow-up to quantify the impairment of sexual quality of life (SQL) and health-related QL (HRQL) in sexually active women after laparoscopic excision of deep infiltrating endometriosis (DIE).

Design: Prospective case-control study.

Setting: Hospital Clinic of Barcelona.

Patients: A total of 193 patients (after dropout and exclusions) were divided into 2 groups: one hundred twenty-nine premenopausal women with DIE (DIE group) and 64 healthy women who underwent tubal ligation (C group).

Interventions: All patients underwent laparoscopic surgery: laparoscopic endometriosis surgery in the DIE group and laparoscopic tubal ligation in the C group. All women were followed for at least 36 months, and they completed the Medical Outcomes Study 36-item short form questionnaire to assess their HRQL and 3 self-administered questionnaires that evaluate different aspects of SQL: the generic Sexual Quality of Life–Female questionnaire, the Female Sexual Distress Scale to evaluate “sexually related distress,” and the Brief Profile of Female Sexual Function to screen hypoactive sexual desire disorder. The patients with DIE as well as the controls completed the 4 questionnaires before surgery, and the patients with DIE also completed the questionnaires at 6 and 36 months after surgery.

Measurements and Main Results: A comparison of the patients and controls before surgery showed a statistically significant impairment in SQL and HRQL among the patients with DIE. A statistically significant improvement in SQL and HRQL was observed in the DIE group 6 months after surgery, with scores being similar to those of the C group. An evaluation 36 months after surgery showed that SQL and HRQL were better than presurgical SQL and HRQL in the DIE group, with a slight reduction compared with the 6-month evaluation.

Conclusion: SQL and HRQL improved in patients with DIE undergoing complete laparoscopic endometriosis resection and were comparable to those of healthy women at 6 months after surgery, showing a slight reduction at 36 months of follow-up. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2021) 28, 1912–1919. © 2021 Published by Elsevier Inc. on behalf of AAGL.

Keywords: Deep infiltrating endometriosis; Laparoscopy; Quality of sexual life; Health-related quality of life

Sexual health is a critical aspect of health-related quality of life (HRQL) and is also influenced by medical conditions, especially when gynecologic disorders are involved [1]. Endometriosis is one of the most common gynecologic diseases during the reproductive years of women. The

etiopathogenesis of endometriosis is a multifactorial process resulting in a heterogeneous disease. Genetic studies have confirmed that endometriosis is genetic in nature, and a growing body of evidence suggests that epigenetic processes have a key role in the pathogenesis and pathophysiology of endometriosis [2,3]. Many studies have reported that endometriosis, and deep infiltrating endometriosis (DIE) in particular, is associated with a significant reduction in HRQL [4–6]. Endometriosis should be considered a global disease, especially taking into account the fact that DIE presents the highest risk of sexual dysfunction [7–14]. It affects patients physically, psychologically, and sexually, and given its prevalence, the development of targeted prevention and early detection guidelines for associated

The authors declare that they have no conflict of interest.

Corresponding author: María-Angeles Martínez-Zamora, MD, PhD, Department of Gynaecology, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain.

E-mail: mazamora@clinic.cat

Submitted January 22, 2021, Revised March 31, 2021, Accepted for publication April 30, 2021.

Available at www.sciencedirect.com and www.jmig.org

1553-4650/\$ — see front matter © 2021 Published by Elsevier Inc. on behalf of AAGL.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.023>

diseases and dysfunctions could have a significant impact on public health [5,6]. In recent years, some authors have demonstrated that sexual QL (SQL) is negatively influenced by endometriosis [15,16], especially by the symptoms of dyspareunia and chronic pelvic pain presented by patients with endometriosis [17]. In addition, although different hormonal or surgical treatments of endometriosis seem to have a positive impact on SQL [15,17,18], few studies have been carried out in patients with DIE, and most are short-term ones [7–14]. Moreover, there are few studies on hypoactive sexual desire disorder (HSDD) [19], with none on this disorder in patients with endometriosis. In contrast, there are several methods to assess SQL, the most common being validated questionnaires.

The aim of this study was to perform a long-term follow-up to quantify the impairment of SQL and HRQL in sexually active women after laparoscopic excision of DIE.

Materials and Methods

Study Design and Patients

This prospective case-control study was designed to perform a long-term follow-up to evaluate SQL after laparoscopic surgery for DIE. Two groups of patients were recruited: patients with DIE who underwent laparoscopic endometriosis surgery (DIE group) and healthy women undergoing laparoscopic tubal ligation (C group) from January 2014 to October 2016 at the gynecology department of the Hospital Clinic, a tertiary referral center in Barcelona, Spain, and they were followed for at least 36 months. All the patients recruited were aged 18 years or older and premenopausal. Only sexually active women having penile–vaginal intercourse at least once during the month before counseling were invited to participate. Patients and controls were recruited during the same period. The study was approved by the local ethical committee of Hospital Clinic of Barcelona, according to prevailing regulations (registration number: HCB/2015/0478). Informed consent was requested from all patients before inclusion in the study. The DIE group consisted of patients with clinical and radiologic diagnosis of DIE who underwent surgery owing to painful symptoms. In all these patients, a preoperative workup was performed, including clinical examination and transvaginal ultrasonography [20]. Magnetic resonance imaging was also performed when indicated. During surgery, DIE was confirmed, and the endometriosis findings were always confirmed by histologic study. The C group included healthy women who requested tubal sterilization by laparoscopy, with no presurgical suspicion of endometriosis and without endometriosis or other clinically significant findings during surgery.

The exclusion criteria included history of past or present malignancy; endocrine, cardiovascular, or systemic diseases; pregnancy or breastfeeding in the last 6 months; premature ovarian failure or menopausal status; uterine

disorders, including endometrial hyperplasia, polyps, adenomyosis, and uterine leiomyomata; patients with pelvic floor dysfunction, irritable bowel syndrome, vestibulitis, or painful bladder syndrome; patients receiving the gonadotropin-releasing–hormone analog in the past 6 months; and patients with hysterectomy and/or bilateral adnexectomy. The exclusion criterion for the C group was the finding of any type of endometriosis by laparoscopy.

Before surgery, clinical and epidemiologic data were collected from all the individuals participating in the study. The patients were asked to quantify dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, dysuria, and chronic pelvic pain according to a 0- to 10-point numeric rating scale, with “0” indicating no pain and “10” indicating the worst possible pain. There were no cutoff numbers for different types of pain to be included in the study. The reporting of hematuria or rectal bleeding was also registered.

Operative laparoscopy was performed in all patients by insertion of a 12-mm umbilical trocar and 2 or 3 5-mm trocars in the lower abdomen, as previously described [21]. An inspection of the pelvic organs and peritoneum was performed, followed by the surgical procedure indicated in each case. All tissue excised was sent for pathologic examination to confirm or exclude endometriosis. The patients were definitively assigned to 1 of the 2 study groups (C or DIE) after undergoing laparoscopy and histologic study. All the laparoscopic interventions were performed by 1 of 3 experienced laparoscopic surgeons using the same technique and instruments. The surgical team and operating theater staff have extensive experience with advanced gynecologic laparoscopy and instrumentation. An expert gynecologic pathologist performed all the histopathologic analyses. Complete laparoscopic resection of endometriosis lesions was achieved in all patients.

Methods: SQL and HRQL Questionnaires

To assess SQL, 3 validated questionnaires evaluating 3 different aspects of sexual functioning were administered: the generic Sexual Quality of Life–Female, the Female Sexual Distress Scale (FSDS), and the Brief Profile of Female Sexual Function (B-PFSF). The Sexual Quality of Life–Female was developed to explore the relationship between female sexual dysfunction and QL. It consists of 18 items rated on a 6-point response scale: completely agree, moderately agree, slightly agree, slightly disagree, moderately disagree, and completely disagree. The response categories are scored from 1 to 6 for a total score range of 18 to 108. A higher score indicates better SQL [22]. FSDS was developed to provide a standardized, quantitative measure of sexually related personal distress in women using 12 items (regarding, for instance, guilt, frustration, stress, inadequateness, and embarrassment over the last 4 weeks), with a maximum score of 48 [21]. An FSDS score ≥ 15 corresponds to clinically significant sexual distress. Finally, the B-PFSF questionnaire was developed and

validated to provide good discrimination between women who have HSDD and those who do not [23]. The questionnaire consists of 7 items, and each is scored on a 6-point Likert scale, from “always” to “never.” A total score ranging from 0 to 35 is obtained, with a cutoff point of 20 having been found to be clinically relevant for categorizing women as possibly having HSDD or not.

In addition, the general HRQL was evaluated using the Medical Outcomes Study 36-item short form (SF-36) questionnaire translated into Spanish. We used the SF-36v2 Health Survey 2000 adapted by Vilagut et al in 2003 [24]. The questionnaire comprises 36 items and assesses 8 health concepts: physical functioning, role limitations owing to physical health issues, body pain, energy/fatigue, role limitations owing to emotional problems, emotional well-being, social functioning, and general health perception.

All patients completed the 4 self-administered questionnaires, which have been validated in Spanish, in a quiet room before surgery and 6 and 36 months after surgery. Two authors (M-A.M-Z. and J.L.C.) were available to clarify any aspect of these questionnaires.

Sample Size and Statistical Analysis

The sample size was calculated on the basis of previous studies on SQL in patients with endometriosis [25,26] and was established as 60 patients so as to observe a difference of 20% in SQL between the 2 groups. Because patients in the DIE group were to be followed for 36 months, the size of this group was doubled to minimize the impact of possible loss to follow-up. During patient recruitment, the controls comprised the next patient without endometriosis undergoing surgery after including 2 patients with endometriosis.

Statistical analysis was performed using SPSS v.25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Continuous variables were compared using the independent or paired samples *t* test or analysis of variance, as appropriate, and presented as mean \pm standard deviation. Categorical variables were compared using the chi-square test and presented as total count and relative percentages. Statistical significance was defined as $p < .05$.

Results

Sample Description

A total of 200 patients were prospectively invited to participate in the study. Fig. 1 shows the flow chart of patient inclusion and dropouts in the study. One patient with DIE did not give informed consent, and 6 patients in the C group had peritoneal endometriosis and were excluded (Fig. 1). Finally, 129 premenopausal women with DIE (DIE group) and 64 healthy women who underwent tubal ligation (C group) were evaluated. A few patients were lost to follow-up (Fig. 1). The demographic and clinical data of the 2 groups are shown in Table 1.

In the DIE group, 65 patients had concomitant ovarian endometriomas (OEs): 18 cases of right OEs, 32 cases of left OEs, and 15 cases of bilateral OEs. The following DIE forms were recorded: vesical ($n = 37$), ureteral ($n = 31$), retrouterine ($n = 72$), fallopian tubes ($n = 18$), retrocervical ($n = 61$), uterosacral ligaments ($n = 89$), sigmoid ($n = 51$), rectovaginal septum ($n = 15$), other intestinal location ($n = 13$), and vaginal ($n = 11$). All DIE implants were excised during surgery. Superficial peritoneal endometriosis was recorded in 76% of the patients in the DIE group. Twelve rectosigmoid bowel resections were performed, and 2 patients required transient prophylactic colostomies. One ureteral and 1 intestinal leak requiring subsequent surgery were reported as complications in the postsurgical follow-up.

As expected, the DIE group presented more pain symptoms and more infertility than the C group. Ninety-seven (76.4%) patients in the DIE group and 31 (48.4%) in the C group were under hormonal treatment (combined oral contraceptives or progesterone alone) ($p < .001$). Both groups were comparable in terms of either having or not having a stable relationship and educational status (Table 1).

QL and SQL

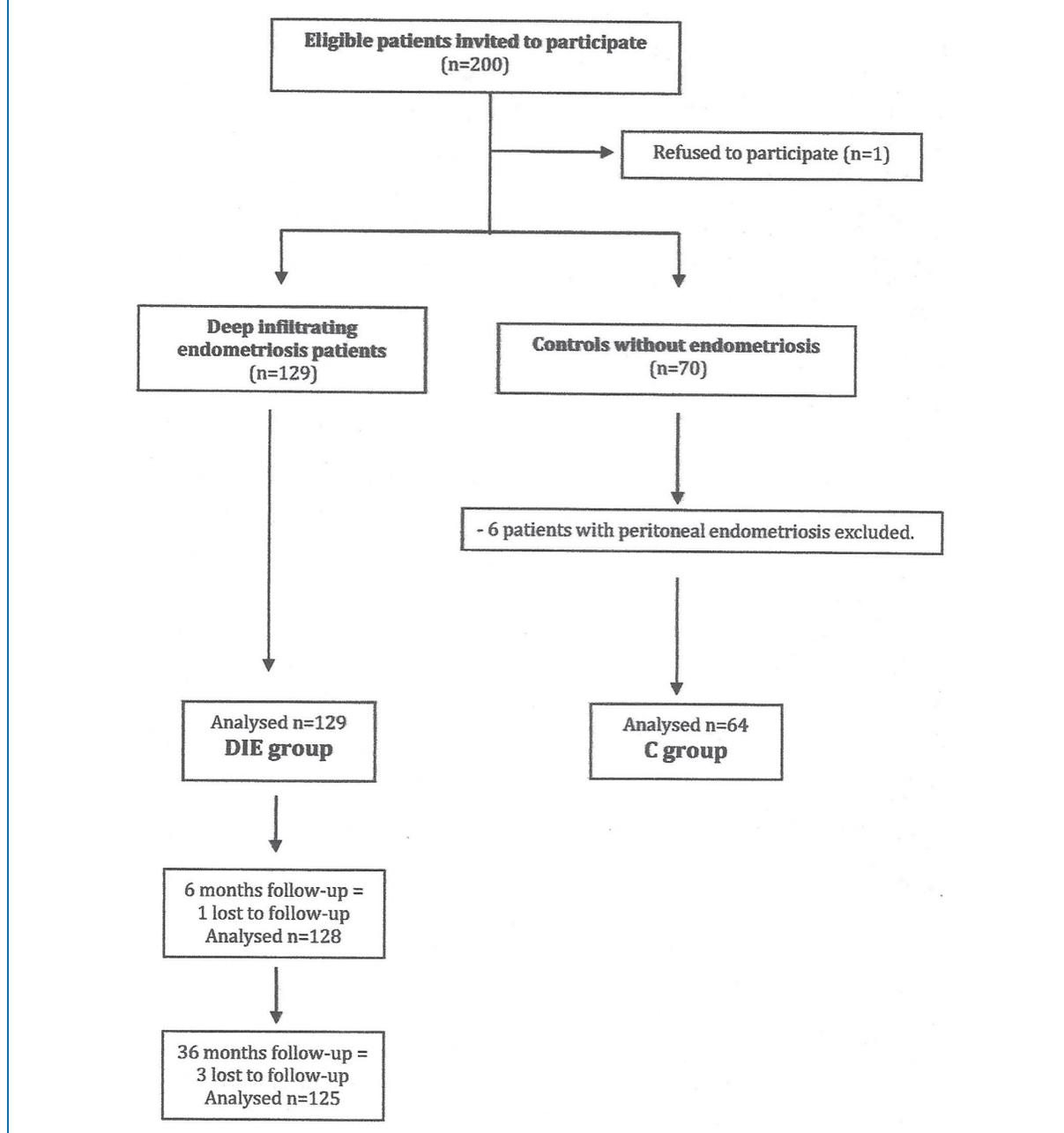
Table 2 shows the mean scores of the 8 domains of the SF-36v2 Health Survey 2000 in healthy controls and patients with DIE before surgery and in patients with DIE at 6 and 36 months of follow-up. Fig. 2 shows the scores of the 3 SQL questionnaires administered in both groups at baseline before laparoscopic surgery and the results in the DIE group at 6 and 36 months of follow-up. As expected, comparison of the DIE group with the controls before surgery showed a statistically significant impairment of SQL among patients with DIE as assessed by the 3 SQL questionnaires as well as in HRQL. The DIE group showed a statistically significant improvement in SQL and HRQL 6 months after surgery, achieving scores similar to those of the C group with normalization of SQL and HRQL (Fig. 2 and Table 2). Evaluation at 36 months of follow-up in the DIE group showed SQL and HRQL to be better than the scores before surgery, but with a slight, albeit statistically significant, reduction in these scores compared with those of the C group.

In relation to the FSDS questionnaire, 65 women (50.4%) in the DIE group showed clinically significant sexual distress (FSDS score ≥ 15) compared with none in the C group (0%) ($p < .001$) at baseline. However, at the 6-month follow-up, the FSDS scores improved in all the women in the DIE group. Likewise, before surgery, 109 (84.5%) patients in the DIE group showed a B-PFSF score ≤ 20 compared with none in the C group (0%) ($p < .001$), whereas at 6 and 36 months after surgery, 15 (11.7%) and 28 (22.4%) patients with DIE, respectively, presented a B-PFSF score ≤ 20 .

Subanalysis did not reveal a significant effect of hormonal therapy on any of the main outcome variables ($p > .05$).

Fig. 1

Flow chart showing the inclusion of patients and dropouts in this study. C group = women who underwent tubal ligation without surgical findings of any form of endometriosis; DIE group = women with deep infiltrating endometriosis undergoing surgery for endometriosis.



Discussion

According to the results of our study, SQL and HRQL improved in patients with DIE undergoing complete laparoscopic endometriosis resection and were comparable to those of healthy women at 6 months after surgery.

Nonetheless, there was a partial decline in this improvement at 36 months of follow-up.

Sexual functioning is an important dimension that can affect the physical and psychological health and HRQL of women [1]. Female sexual functioning can be negatively affected by a variety of factors and life stressors related to

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the study and control groups before surgery

Characteristics	DIE group (n = 129)	C group (n = 64)	p value
Age (yrs)*	33.5 ± 6.04	34.7 ± 4.5	NS
BMI (kg/m ²)*	23.1 ± 4.3	22.91 ± 3.9	NS
Educational status [†]			NS
Primary	27 (20.9)	11 (17.2)	
Secondary	29 (22.5)	23 (35.9)	
University	73 (56.6)	30 (46.9)	
Without education	0 (0)	0 (0)	
In a stable relationship [†]			NS
Yes	102 (79.1)	54 (84.4)	
No	27 (20.9)	10 (15.6)	
Live births [†]	40 (31.0)	64 (100)	<.001
Sterility [†]			<.001
Yes	45 (34.9)	2 (3.1)	
No	84 (65.1)	62 (96.8)	
Type of pain (NRS score)*			
Dysmenorrhea	8.9 ± 3.9	0.4 ± 1.2	<.001
Chronic pelvic pain	5.1 ± 2.8	0.0 ± 0.0	<.001
Dyspareunia	6.2 ± 3.2	0.0 ± 0.0	<.001
Dyschezia	5.2 ± 2.5	0.0 ± 0.0	<.001
Dysuria	2.1 ± 2.0	0.0 ± 0.0	<.001

BMI = body mass index; C group = control group; DIE group = women with deep infiltrating endometriosis; NS = not significant; NRS = numeric rating scale.
 *Mean ± standard deviation.
 † Number (%).

medical illness [1,19]. Among these stressors, endometriosis is associated with a 9-fold increased risk of dyspareunia in women with the disease compared with the general female population [27]. Deep dyspareunia caused by endometriosis has frequently been linked to specific types of

DIE lesions such as those infiltrating the uterosacral ligaments, the posterior vaginal fornix, and the anterior rectal wall [7]. Dyspareunia is also associated with others forms of sexual dysfunction such as HSDD, decreased lubrication, and arousal and orgasm difficulties [4]. Furthermore, previous studies have highlighted that when DIE lesions are associated with deep dyspareunia and/or chronic pelvic pain, this has strong negative effects on several domains of female sexual functioning such as desire, orgasm, satisfaction with sex, and frequency of sexual intercourse [28].

Research investigating the association between endometriosis and global female sexual functioning has outlined an even more complex clinical scenario, suggesting that dyspareunia is not the only sexual problem associated with the disease. It has been estimated that approximately two-thirds of the women with endometriosis suffer from some type of sexual dysfunction such as pain at intercourse, low satisfaction, lack of desire, low arousal, and orgasm difficulties with negative impact on the women’s psychological health and intimate relationships [15,17]. Because endometriosis affects 10% of the women of reproductive age, it is possible that during the most sexually active period of their life a large proportion of young women present with sexual dysfunction caused by the disease, which may interfere with both SQL and HRQL. For this reason, sexual dysfunction associated with endometriosis represents a major clinical problem as well as an important outcome of endometriosis treatments, and the best treatment program should be provided by multidisciplinary teams composed of gynecologists, sexologists, and psychologists/psychotherapists [15,17,29].

Given the multifaceted aspects of sexual health and HRQL in patients with endometriosis, the question of whether surgery might affect sexual function and HRQL is highly pertinent. Extensive surgery for endometriosis is feasible and effective, but it may be associated with significant complication rates. Nevertheless, the rate of complications

Table 2

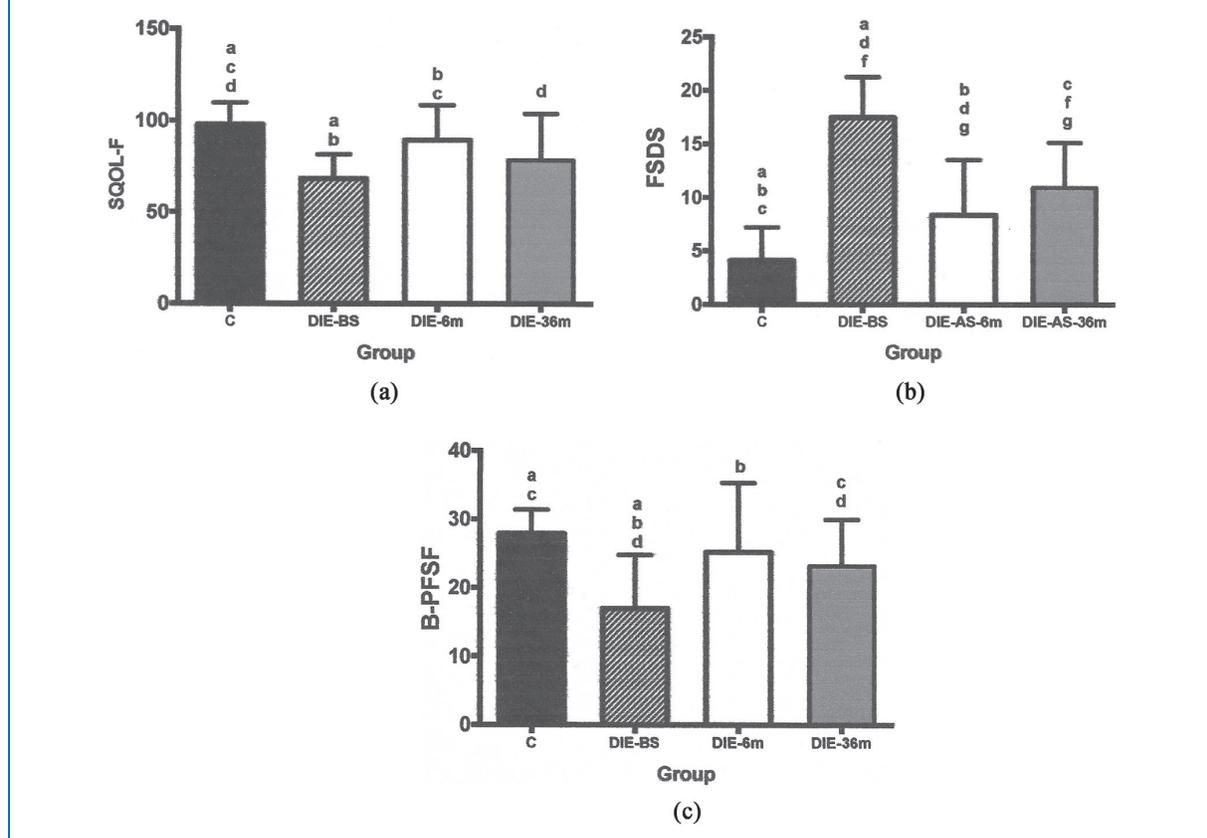
The mean score of the 8 domains of the SF-36v2 Health Survey 2000 in healthy controls and in patients with DIE before surgery and in patients with DIE at 6 and 36 months of follow-up

Characteristics	C group (n = 64)	DIE-BS group (n = 129)	DIE-6m group (n = 128)	DIE-36m group (n = 125)	p value
General health	85.6 ± 11.5	51.9 ± 21.1	80.2 ± 23.8	68.3 ± 17.2	<.001
Physical functioning	99.7 ± 28.9	80.6 ± 20.7	99.2 ± 26.7	91.2 ± 25.6	.001
Role limitations (physical)	99.8 ± 28.9	42.8 ± 25.7	99.4 ± 26.7	78.6 ± 16.3	.001
Role limitations (emotional)	93.7 ± 15.9	52.1 ± 17.5	77.8 ± 20.2	65.7 ± 22.7	.006
Social functioning	93.7 ± 9.6	54.7 ± 19.5	87.5 ± 20.9	73.1 ± 17.0	.001
Bodily pain	87.5 ± 14.4	36.6 ± 19.8	80.8 ± 12.1	62.7 ± 19.1	.001
Vitality	95.3 ± 14.5	71.0 ± 11.8	85.2 ± 15.2	78.1 ± 16.3	.001
Mental health	81.8 ± 19.8	54.07 ± 16.7	79.3 ± 11.4	73.4 ± 12.7	0.010

C group = control group; DIE-BS group = patients with deep infiltrating endometriosis before endometriosis surgery; DIE-6m group = patients with deep infiltrating endometriosis 6 months after endometriosis surgery; DIE-36m group = patients with deep infiltrating endometriosis 36 months after endometriosis surgery; SF = Short Form. Values are given in mean ± standard deviation.

Fig. 2

Bar charts showing scores of the 3 questionnaires administered before surgery in patients with deep infiltrating endometriosis and healthy patients requesting tubal ligation and in patients with deep infiltrating endometriosis at 6 and 36 months of follow-up after surgery. (A) Bar chart showing scores of the SQOL-F (a, b, c, d = $p < .001$). (B) Bar chart showing scores of the FSDS (a, b, c, d, e, f = $p < .001$). (C) Bar chart showing scores of the B-PFSF (a, b, c, d = $p < .001$). B-PFSF = Brief Profile of Female Sexual Function; C group = control group; DIE-BS group = deep infiltrating endometriosis group before surgery; DIE-6m group = patients with deep infiltrating endometriosis 6 months after surgery; DIE-36m group = patients with deep infiltrating endometriosis 36 months after surgery; FSDS = Female Sexual Distress Scale; SQOL-F = Sexual Quality of Life–Female. Values are given in mean and standard deviation.



in our series was low and in concordance with other studies [30]. The debate on the appropriate standard of care in surgical treatment of intestinal DIE is ongoing. A patient-tailored approach is required, and the least invasive radical option should be chosen. A colorectal surgeon expert in intestinal endometriosis should make the most proper decision regarding whether to perform a full-thickness excision, shaving, or bowel resection [31]. Mesenteric vascular-sparing surgery can be combined with pelvic nerve-sparing surgery as an effective approach to improve intestinal symptoms after radical surgery for DIE that requires segmental intestinal resection [32]. Previous studies have evaluated the effect of conservative surgery of DIE on SQL using different questionnaires and reported an improvement of sexual function in the short-term follow-up (no longer than 6–12 months in most studies) [8–14], which is in keeping with our findings. We designed a prospective

case-control study to evaluate HRQL and SQL among patients with DIE with a long-term follow-up after laparoscopic surgery. The inclusion and exclusion criteria were designed to attempt to avoid bias. This means that we wanted to ensure that patients with DIE only had endometriosis and that healthy controls did not have any other gynecologic or nongynecologic illness. The characteristics of our tertiary referral center with an endometriosis referral unit, which provides all types of surgery for the general population, allowed comparison of DIE patients with checked healthy controls who underwent laparoscopy for tubal ligation. In this sense, patients who requested tubal ligation and were healthy were considered the best candidates to be “healthy controls” or “patients without endometriosis” after confirming the absence of endometriosis lesions by laparoscopy. Because we did not know the impact of other types of endometriosis such as peritoneal

endometriosis, we decided to exclude patients with any type of endometriosis findings by laparoscopy from the control group. Furthermore, although the questionnaires used have published normal values, we evaluated a control group to ensure that the healthy controls did not have endometriosis or other pelvic disorders evaluated by laparoscopy and to analyze patients within the same age range. Moreover, although patients could be considered their own controls at baseline, we found it useful to include patients without endometriosis confirmed by laparoscopy to obtain objective information about how different HRQL and QSL are in patients with DIE and in healthy women without baseline endometriosis. It also allowed the possibility of comparing the improvement after surgery not only with the baseline disease but also with healthy women, thereby demonstrating how important the improvement was in the follow-up.

The present study has several strengths. First, we performed a prospective long-term follow-up of a minimum of 36 months, including patients with histologically confirmed DIE and healthy controls who were confirmed as not having endometriosis implants by laparoscopy. Previous studies in the same research area had shorter follow-ups, usually <12 months, or included patients with different types of endometriosis without evaluating the results according to the type of endometriosis or had a lack of healthy controls in which endometriosis implants were excluded. Second, we used 3 different questionnaires to evaluate different areas of SQL, and the results of all 3 were concordant. Moreover, our study provides data about HSDD among patients with DIE before and after surgery. Third, the study was designed to specifically evaluate SQL and HRQL as the main measure and not as a secondary aim. Finally, all patients evaluated in the study, including the healthy controls, underwent surgery, and therefore all the patients were correctly classified, and healthy controls with any form of endometriosis or other pathologic findings were excluded.

The current study also has some limitations. First, healthy patients were evaluated only at baseline because the study setting was a tertiary referral center. Second, the tertiary hospital setting may mean that the included patients with DIE may have had more severe disease than the general endometriosis population. Finally, the DIE group received hormonal treatment more frequently than the healthy controls, reflecting daily clinical practice. Nevertheless, previous reports have shown that the use of oral contraceptives has no negative impact on overall sexual function in healthy patients [33]; moreover, hormonal treatments have been reported to ameliorate sexual outcomes among patients with endometriosis [15,17]. However, there is limited evidence on the efficacy of hormonal therapy on endometriosis-related sexual dysfunction.

To conclude, patients who underwent complete laparoscopic DIE resection showed improvements in SQL and HRQL comparable to those in healthy women at 6 months after surgery, with a slight reduction in these values at 36 months of follow-up.

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Hospital Clinic of Barcelona and in part by a donation from the Asociación de Afectadas de Endometriosis de Cataluña.

References

- Langer A, Meleis A, Knaut FM, et al. Women and health: the key for sustainable development. *Lancet*. 2015;386:1165–1210.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1–42.
- Filipchuk C, Laganà AS, Beteli R, et al. BIRC5/Survivin Expression as a non-invasive biomarker of endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:533.
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:69–74.
- Coloma JL, Martínez-Zamora MA, Collado A, et al. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146:157–163.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366–373.e8.
- Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012;27:3450–3459.
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Sexual function in women undergoing surgery for deep infiltrating endometriosis: a comparison with healthy women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41:278–283.
- Dubuisson J, Pont M, Roy P, Golfier F, Raudrant D. Female sexuality after surgical treatment of symptomatic deep pelvic endometriosis [in French]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013;41:38–44.
- Fritzer N, Tammaa A, Haas D, et al. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:36–40.
- Kössi J, Setälä M, Mäkinen J, Härkki P, Luostarinen M. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. *Colorectal Dis*. 2013;15:102–108.
- Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011;17:311–326.
- Morelli L, Perutelli A, Palmeri M, et al. Robot-assisted surgery for the radical treatment of deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: short- and mid-term surgical and functional outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:643–652.
- Setälä M, Härkki P, Matomäki J, Mäkinen J, Kössi J. Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:692–698.
- Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016;22:762–774.
- Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis. *Sex Med*. 2018;6:224–233.
- Barbara G, Facchin F, Meschia M, Berlanda N, Frattaruolo MP, Vercellini P. When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:668–687.
- Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:1–6.

19. Clayton AH. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110:7–11.
20. Ros C, Martínez-Serrano MJ, Rius M, et al. Bowel preparation improves the accuracy of transvaginal ultrasound in the diagnosis of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:1145–1151.
21. Carmona F, Martínez-Zamora A, González X, Ginés A, Buñesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril.* 2009;92:868–875.
22. Symonds T, Boolell M, Quirk F. Development of a questionnaire on sexual quality of life in women. *J Sex Marital Ther.* 2005;31:385–397.
23. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2008;5:357–364.
24. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components [in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2008;130:726–735.
25. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril.* 2005;83:573–579.
26. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1211–1218.
27. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG.* 2008;115:1382–1391.
28. Cozzolino M, Magro-Malosso ER, Tofani L, Coccia ME. Evaluation of sexual function in women with deep infiltrating endometriosis. *Sex Reprod Healthc.* 2018;16:6–9.
29. Fritzer N, Hudelist G. Love is a pain? Quality of sex life after surgical resection of endometriosis: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:72–76.
30. Meuleman C, DHoore A, Van Cleynenbreugel B, Beks N, DHooghe T. Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:282–289.
31. Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, et al. Full-thickness excision versus shaving by laparoscopy for intestinal deep infiltrating endometriosis: rationale and potential treatment options. *BioMed Res Int.* 2016;2016:3617179.
32. Raffaelli R, Garzon S, Baggio S, et al. Mesenteric vascular and nerve sparing surgery in laparoscopic segmental intestinal resection for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:214–219.
33. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, et al. Combined oral contraceptives and sexual function in women—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4046–4053.

Capítulo 5. Discusión

Como se deriva de todo lo expuesto, la endometriosis constituye una enfermedad compleja, con un grado de heterogeneidad importante, con dificultades para su diagnóstico y clasificación y con consecuencias clínicas muy variadas y en múltiples esferas. Una de las grandes preguntas que se han analizado con estos trabajos enmarcados dentro de esta tesis doctoral, es la de si existen diferencias en términos de asociaciones o comorbilidades entre las **diferentes subtipos o expresiones clínicas de la enfermedad**.

En relación a esta **diferenciación en subtipos**, cabe destacar que en todos estos trabajos, el diagnóstico de endometriosis siempre ha sido **confirmado quirúrgica e histológicamente**, para clasificarla correctamente en profunda (DE) y no profunda (superficial y endometriomas). Además, en todos los análisis, existe un grupo control de pacientes sin endometriosis, también descartada mediante cirugía, eliminando la posibilidad de infradiagnosticar casos de afectación endometriósica leve y asintomática. Todo ello confiere a estos análisis mayor rigurosidad y, por tanto, calidad científica.

En el **artículo 1**, se comparó el panel de autoinmunidad característico de LES entre pacientes con distintos tipos de endometriosis (DE y no DE) y con pacientes control sanas que no padecían ninguna de ambas enfermedades. Se encontró una proporción de ANAs significativamente más elevado en pacientes con DE respecto a otras formas de endometriosis y de controles. Los bajos niveles de complemento y los anticuerpos anti-DNA elevados también se asociaron a DE aunque no llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estos hallazgos sugieren un patrón de autoinmunidad asociado a estas formas más graves de la enfermedad. Además, síntomas como las artralgiyas y la astenia intensa estaban presentes con más frecuencia en pacientes con DE, sugiriendo que, unido a este patrón autoinmune, esta población podría ser de alto riesgo para padecer otras comorbilidades.^{53,57} En el **artículo 2**, este análisis está centrado concretamente en la FM. Su principal resultado es el hallazgo de una prevalencia significativamente más alta en el grupo de las pacientes con DE confirmada histológicamente. Por el contrario, la incidencia de FM fue similar en pacientes afectas de otras formas de endometriosis y pacientes sanas (controles).

Estos hallazgos de ambos **artículos 1 y 2**, refuerzan la idea de **asociación de endometriosis con otras entidades nosológicas**. De hecho se ha postulado que las enfermedades autoinmunes y la endometriosis son dos grupos de enfermedades que

comparten procesos patogénicos comunes incluso cuando se desarrollan por separado. Desde hace décadas, la asociación epidemiológica entre fenómenos alérgicos, autoinmunes o de dolor generalizado se ha descrito en varios trabajos observacionales poblacionales, y revisados en varios metaanálisis.^{54,106,107} Estos datos sugieren que las pacientes con endometriosis asocian riesgo de comorbilidades autoinmunes entre las que se encuentran el LES, la AR, el síndrome de Sjögren, los trastornos tiroideos autoinmunes, la enfermedad celíaca, la esclerosis múltiple, las enfermedades inflamatorias intestinales o la enfermedad de Addison.^{53,57} El interés en este campo se mantiene vigente y en los últimos años existen trabajos que de forma más exhaustiva han querido describir esta asociación, algunos con diseños específicos para determinadas entidades o períodos de tiempo de seguimiento a más largo plazo.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Sin embargo, en la mayoría de estas revisiones son los propios autores los que destacan que la calidad de la evidencia existente respecto a estas asociaciones es pobre, que los datos derivados no permiten cuantificar riesgos específicos para determinadas entidades ni tampoco tiene, a día de hoy, utilidad diagnóstica ni pronóstica.^{53,57}

Otro aspecto interesante a valorar, es cómo van a comportarse estas enfermedades autoinmunes y de dolor crónico tras la menopausia. La práctica totalidad de estos artículos que describen la coexistencia de endometriosis y entidades autoinmunes reclutan sólo pacientes premenopáusicas, ignorando cómo se van a comportar éstas tras el cese de la actividad hormonal. El seguimiento de estas pacientes a largo plazo nos podría ayudar a entender si la endometriosis es un factor de riesgo o una consecuencia de las enfermedades autoinmunes o si simplemente, estas dos entidades comparten mecanismos patogénicos que derivan en su coincidencia.

Cabe destacar una publicación reciente en la que se concluye que la comorbilidad con entidades autoinmunes constituye un factor de riesgo para sufrir estadios graves (IV de la ASRM) de endometriosis.¹¹¹ Ninguno de los trabajos previos que describen estas asociaciones realiza esta distinción entre subtipos de la enfermedad, sin poder inferir ninguna conclusión al respecto. Tanto el **artículo 1** como el **artículo 2** estas diferencias están bien establecidas intentando suplir este punto de información clave.

En los últimos años varios estudios se han centrado en la relación concreta existente entre **LES y endometriosis**, profundizando en la idea de que existe una conexión estrecha entre

ambas.¹¹²⁻¹¹⁵ El LES es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes que afecta a múltiples órganos, incluyendo piel, riñones o articulaciones.¹⁰⁸ Es una enfermedad compleja, siendo probablemente el resultado de una predisposición genética basal unida a la interacción con factores ambientales.¹¹⁶ El LES es una enfermedad predominantemente femenina, con una incidencia 9 veces mayor en mujeres que en hombres (9:1). Su prevalencia es más alta en mujeres en edad reproductiva, como lo es la endometriosis. Todo esto hace pensar que factores hormonales y reproductivos tienen un papel importante en la etiología de ambas enfermedades. La influencia hormonal en la endometriosis está más que aceptada y sustentada en hechos como su inicio constante tras la menarquia, el cese de los síntomas tras la menopausia o el uso de múltiples terapias hormonales para su tratamiento como los ACOs.¹ De forma similar, la menarquia precoz, la toma de hormonas exógenas, incluyendo ACOs y terapia hormonal sustitutiva o la menopausia quirúrgica han sido asociadas con el riesgo de LES.^{117,118} Probablemente, el LES y la endometriosis comparten una alteración del sistema inmune subyacente que está modulada por el sistema hormonas sexuales y que explicaría la asociación estrecha que comparten.

Muchos autoanticuerpos han sido estudiados en pacientes que sufren endometriosis, siguiendo la idea de esta relación entre fenómenos autoinmunes y la enfermedad, algunos ya descritos en el apartado de introducción de este trabajo. De entre ellos, los ANAs han sido estudiados extensamente y se han señalado como potencial biomarcador de la enfermedad.^{59,60,119,120} Un estudio observó una prevalencia de los ANAs del 27.9% en pacientes con endometriosis siendo significativamente más elevado que en pacientes control, incrementándose este porcentaje de positividad a medida que aumentaba la gravedad de la clasificación ASRM.⁵⁹ Los ANAs son hallazgos frecuentes en numerosas enfermedades autoinmunes, particularmente en el LES, del que forman parte necesaria para realizar el diagnóstico.¹²¹ En el **estudio 1** se encontró una positividad elevada para ANAs en pacientes con DE, hecho que podría reflejar un estado de preinmunidad que podría predisponer a padecer enfermedades autoinmunes. De hecho, destaca que en este estudio las pacientes con DE presentan más artralgiyas y astenia grave comparados con los otros grupos (controles y endometriosis no DE), sugiriendo que este tipo de enfermedad presenta un substrato inflamatorio como se ha descrito en muchos artículos de forma previa.^{60,122} Sin embargo, el hallazgo de ANAs elevados puede ser sólo un marcador reactivo y secundario a un proceso de autoinmunidad endometrial, y no un proceso

primario que denote autoinmunidad sistémica¹¹⁹ En esta línea, otro estudio postula que estos hallazgos de ANAs aumentados en pacientes con endometriosis serían un efecto secundario inmunológico y no denotan un factor agravante para su endometriosis. Es importante destacar que la reciente actualización para el diagnóstico y clasificación del LES incluye como factor imprescindible la presencia de ANAs $\geq 1:80$ como criterio de entrada, considerándolo pues, un factor altamente sensible de autoinmunidad.¹²¹ Por otro lado, otros autoanticuerpos y marcadores autoinmunes típicos del LES, como los anticuerpos anticardiolipinas, los niveles de complemento o los Ac anti-Ro anti-LA, se han investigado en estudios previos, sugiriendo niveles más altos en pacientes con endometriosis pero con resultados contradictorios.^{59, 123-125}

Queremos enfatizar las **fortalezas** que presenta particularmente el diseño del **estudio 1**. En primer lugar las muestras de sangre se obtuvieron justo antes de la cirugía para valorar el perfil autoinmune basal de estas pacientes. Por otro lado, las pacientes con enfermedades autoinmunes fueron excluidas del estudio, buscando con ello eliminar factores confusores en el análisis posterior. También fueron excluidas pacientes con tratamientos hormonales debido al riesgo de que esta situación supusiera cambios en el perfil de autoinmunidad.¹¹³ Además, el panel de autoinmunidad incluyó todos los autoanticuerpos que forman parte de los criterios diagnósticos del LES.¹²¹ Por último, y como se ha comentado ya en varias ocasiones, la inclusión de las pacientes en los grupos de estudio se llevó a cabo de forma prospectiva basándonos en los hallazgos quirúrgicos y no en función de la clasificación de sospecha inicial.

Es justo comentar que este **estudio 1** presenta también algunas **limitaciones**. El tamaño de la muestra es limitado pero basado en estudios previos realizados en el mismo ámbito, que habían analizado niveles de autoanticuerpos en enfermedades sistémicas inflamatorias y endometriosis.¹²⁶ Otra limitación es que la determinación de autoanticuerpos así como la valoración clínica de las pacientes se produjo en una única ocasión, de forma previa a la intervención quirúrgica, sin tener un seguimiento a lo largo plazo que impide inferir la evolución en estas pacientes de fenómenos autoinmunes. Es importante destacar que la positividad de ANAs puede preceder varios años el debut de enfermedades reumáticas.¹²⁷ Asimismo, la principal indicación para realizar tratamiento quirúrgico en el grupo no DE la constituyó la presencia de endometriomas, de forma que sólo el 16% de las pacientes de este grupo tenía endometriosis superficial aislada. Este

hecho podría suponer una infrarrepresentación de formas leves de la enfermedad con la consecuente limitación a la hora de comparar grupos.

Como se ha comentado anteriormente, el **artículo 2** centra su estudio en la **coexistencia de la endometriosis con fenómenos de dolor generalizado, concretamente con la FM**. El principal hallazgo de este artículo es una prevalencia más elevada de esta enfermedad en pacientes con DE respecto a pacientes con formas leves de la enfermedad y controles. La endometriosis va a provocar dolor pélvico a través de múltiples mecanismos. La presencia de tejido endometriósico ectópico a este nivel viene acompañado invariablemente por fenómenos inflamatorios,³³⁻³⁴ con niveles de activación celular (mastocitos) y humoral (IL-6; IL-8) elevados relacionados con dismenorrea y dolor pélvico crónico. Las alteraciones anatómicas producidas directamente por estos cambios justifican dolores como la dispareunia³³ (asociada a la afectación de ligamentos úterosacos) o dolor a la defecación (especialmente con afectaciones intestinales) o está bien documentado la presencia de dolor neuropático, con daño directo al sistema nervioso periférico a nivel de pelvis³⁵⁻³⁷, con infiltración de células endometriales ectópicas de fibras nerviosas pélvicas.³⁵ Ahora bien, la asociación de este dolor localizado con fenómenos de dolor más intenso y generalizado es lo que se pretende estudiar. Está bien descrito que fenómenos de dolor localizado, cuando este dolor es crónico o persistente, inician procesos de cambios a nivel del sistema nervioso central y a nivel neuroendocrino¹²⁸ que influyen en la nocicepción, conduciendo a una hiperalgesia generalizada, con interpretaciones dolorosas de estímulos que no deberían serlo.²² Este mecanismo se conoce como “**sensibilización central**” y podría explicar muchos de los síntomas asociados a la endometriosis y que no parecen conceptualmente ligados a la pura localización anatómica de las lesiones, incluso parte de sus afectaciones en la esfera psicológica y psiquiátrica. Este mecanismo no es exclusivo de la endometriosis, e incluso se llega a diagnosticar como “síndromes de sensibilización central” refiriéndose a cuadros como la cistitis intersticial, el síndrome de intestino irritable, disfunción de la articulación temporomandibular, dolor lumbar crónico o la propia FM que comparten los mismos procesos patogénicos para justificar cambios más allá de sus afectaciones locales de dolor e inflamación.¹²⁹

En el caso particular de la FM, la persistente activación de las fibras nociceptoras tipo C produce una liberación mantenida de sustancia P así como de aminoácidos excitadores

(glutamato y aspartato), concretamente en la sinapsis del asta dorsal.¹³⁰ La liberación mantenida de estos neurotransmisores convierte a las neuronas aferentes en hiperexcitables, respondiendo cada vez a estímulos nociceptivos de menor intensidad (hiperalgesia) o a estímulos que previamente no eran dolorosos (alodinia).¹³¹ Esto puede explicar porque las pacientes del **artículo 2** afectas de DE que referían dolor pélvico crónico y grave asociaban con más frecuencia FM no observándose esta asociación en pacientes con endometriosis más leve, de forma similar a las pacientes sin endometriosis (control). Ahora bien, a día de hoy se desconoce si la FM y la DE simplemente coexisten, actúan como factor de riesgo para que se desarrollen entre sí o representan la evolución descrita desde fenómenos de dolor localizado a cuadro de dolor generalizado.

La FM es un trastorno muy común y afecta a múltiples sociedades a lo largo del planeta, siendo considerada una causa muy importante de morbilidad.¹³² Como ya se ha comentado en la introducción, se calcula que podría afectar a un 2,1% de la población mundial y al 2.31 % de la población europea.⁶⁶ En España la prevalencia se estima entre el 2,3%¹³² y el 2.4 %, ⁶⁵ aumentando al 3,3% en las mujeres.¹³² Sin embargo, es importante puntualizar que la prevalencia de la FM aumenta con la edad, así como también lo hace la del dolor generalizado. La prevalencia de FM entre mujeres más jóvenes, de 35 años, está estimada alrededor del 1.5%.¹³² En el **estudio 2**, la media de edad es precisamente 35 años y la prevalencia de FM descrita en pacientes sin endometriosis está acorde con este valor. Varios trabajos han observado una alta prevalencia de FM en pacientes con endometriosis.^{53,54,60,67} Un estudio transversal publicado en 2002 recogió datos procedentes de 3680 pacientes pertenecientes a la Asociación Americana de Endometriosis, todas ellas diagnosticadas quirúrgicamente, hallando una prevalencia de FM entre ellas del 5,9%.¹³³ Esta alta prevalencia fue también confirmada por un estudio prospectivo controlado, en el que de entre 45 mujeres con endometriosis demostrada quirúrgicamente, un 9% cumplió los criterios de 1990 de la Asociación Americana de Reumatología (ACR: *American College of Rheumatology*) para la FM.⁶⁰ Por el contrario, un trabajo de Nunes et al,⁶⁸ utilizando también los criterios de 1990 de la ACR, encontró que sólo 2 (0,8%) de 257 pacientes brasileñas con endometriosis histopatológicamente confirmada asociaban FM. Se ha sugerido que el patrón clínico de la endometriosis y la prevalencia de síntomas acompañantes (incluidos los de la FM) podría no ser universal, influida por patrones específicos de ciertas poblaciones. Todo ello motivó, como fortaleza asociada a estos trabajos, que estos artículos fueran diseñados con estrictos criterios de

inclusión y exclusión, por lo que el diagnóstico de endometriosis fue siempre histológico y quirúrgico, y la presencia de FM fue siempre valorada en función de la presencia de DE.

Otra de las cuestiones analizadas, concretamente en el **estudio 2**, es cómo afectaba a la calidad de vida la presencia de endometriosis y su coexistencia de FM. Para ello, se utilizó el cuestionario SF-36,⁷⁶ en su versión validada en español, concretamente adaptada por Alonso en 2003.¹³⁴ Este cuestionario comprende 36 preguntas que evalúan 8 conceptos de salud: función física, limitaciones debido a salud física, dolor, energía/fatiga, limitaciones secundarias a problemas emocionales, bienestar emocional, desarrollo social y percepción general de salud. Una puntuación agregada resumiría la parte física (physical component summary; PCS) y la parte emocional (mental component summary; MCS), derivadas de la media de cada uno de las variables referentes a estos aspectos. En nuestra población, al análisis multivariado demostró que dar positivo en pruebas de FM afectaba negativamente a la calidad de vida. Como era esperado, las pacientes con DE tenían parámetros más bajos de calidad de vida, en todas las dimensiones del cuestionario SF-36. El componente físico (PCS) estaba particularmente afecto en el grupo de DE comparado con el grupo de endometriosis no DE y las pacientes control. Estos datos van en consonancia con los obtenidos en otros trabajos, como el de Mabrouk et al¹³⁵ en el que se obtuvieron resultados similares no sólo viéndose afectados las 4 dimensiones del componente PCS, sino también en los 4 de la dimensión MCS, reflejando una afectación general de la calidad de vida en las pacientes estudiadas. Resultados similares se obtuvieron en el trabajo sobre 931 pacientes de 10 países distintos afectas de endometriosis, describiendo una disminución de las puntuaciones en las 8 dimensiones del SF-36 comparadas con mujeres sanas americanas, con diferencias significativas ($p < 0.01$) en todas ellas.⁷⁹ Dos rigurosas revisiones de la literatura existente confirman estos datos.^{78,136} Además, el análisis multivariado realizado en el grupo DE de nuestro estudio encontró que cumplir los criterios de FM fue el único parámetro asociado con puntuaciones en PCS más bajas, con una tendencia en la misma dirección para los parámetros de MCS.

El estudio 2 presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la población estudiada es pequeña y está elegida de forma arbitraria, basándonos en trabajos que estudiaban la coexistencia de fibromialgia con otras enfermedades.^{137,138} En segundo lugar, la principal

indicación para la realización de cirugía en el grupo de no DE lo constituyó la presencia de endometriomas de forma que sólo un 17% de las pacientes del tenían endometriosis superficial aislada. Esta falta de representación de las formas más leves de la enfermedad podría influir en la homogeneidad de los grupos de y suponer un sesgo a la hora de compararlos. Asimismo, las pacientes del grupo control sin endometriosis fueron intervenidas quirúrgicamente por alguna enfermedad ginecológica benigna o para esterilización tubárica y no tenemos la certeza de que este hecho pueda tener influencia sobre patrones de dolor o fenómenos de inmunidad, pudiendo afectar al análisis final. Todos estos factores son compartidos en mayor o menor medida con el **estudio 1**.

El **estudio 2** presenta algunas limitaciones particulares. La primera es que el diagnóstico de FM no está basado en unos criterios clínicos y en signos derivados de una exploración física dirigida, que incluye la presencia de dolor músculo-esquelético generalizado, trastornos del sueño, alteraciones neuropsicológicas o puntos gatillo desencadenantes de dolor.¹³⁹ En este caso a todas las pacientes participantes en los estudios se les pidió que rellenaran antes de la cirugía el London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire (LFESSQ) un test de cribado basado en 6 preguntas, 4 relacionadas con dolor generalizado y dos de ellas con fatiga.¹⁴⁰ A pesar de ello, los resultados **del estudio 2** coinciden con los estudios citados anteriormente que describen prevalencia de FM y endometriosis.^{66,141} En segundo lugar, el estudio incluyó a pacientes tanto controles como con endometriosis independientemente de si estaban bajo el efecto de tratamientos hormonales (ACOs u otro tipo de terapia hormonal). Estos tratamientos son frecuentes entre pacientes que padecen la enfermedad, dado que representan la primera línea terapéutica de la endometriosis, pero también son comúnmente utilizados por su efecto anticonceptivo en pacientes premenopáusicas del grupo control. Su efecto podría influir en los resultados del análisis. Sin embargo, se realizó un subanálisis de la prevalencia de FM y de la afectación de la calidad de vida entre las poblaciones estudiadas (DE, endometriosis no-DE, controles) estratificándolas por la toma de terapia hormonal, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. Estos datos no fueron publicados de manera íntegra en la revista científica por limitaciones al espacio y por consideraciones generales de la publicación en cuestión. Esta circunstancia no afectó al **estudio 1** porque la terapia hormonal fue un criterio de exclusión.

Un dato interesante derivado del análisis del **estudio 2**, fue la alta prevalencia de pacientes fumadoras en los grupos de estudio, hecho no encontrado en el estudio 1, y que podría tener influencia en los resultados. Es cierto que un porcentaje significativo de ellas, un 34%, presentaba hábitos de consumo bajos (<5 cig/día, < 7días/semana) o se consideraba fumadora social (< 5 cig/día; < 3 días semana). También se llevó a cabo un subanálisis de fumadoras vs no fumadoras y no se encontraron diferencias por grupos respecto a calidad de vida o prevalencia de FM, aunque la muestra podría ser demasiado pequeña para extrapolar conclusiones firmes. Este hecho abre la puerta a reflexionar sobre el papel del tabaco en la patogenia de enfermedades autoinmunes, su relación con la endometriosis y el impacto que podría tener este hábito en fenómenos de dolor generalizado como FM, en la calidad de vida de estas pacientes y en la población en general. Este aspecto supera los objetivos de este trabajo pero sugieren un aspecto interesante a tratar en nuevos proyectos de investigación. Por último, es relevante destacar que un porcentaje significativo de pacientes del grupo DE habían sido sometidas a intervenciones previas por endometriosis. Este porcentaje ascendía hasta un 63% en el **estudio 2**. Los datos van en consonancia con los de la literatura, con una posibilidad de reintervención del 15-20% en los dos años siguientes a las intervenciones, o el 50% en los subsiguientes 5-7 años¹⁴² poniendo de relieve uno de los grandes desafíos que plantea la enfermedad, la posibilidad de recidiva tras un tratamiento escisional.⁹⁷ Sin duda, este hecho podría significar un sesgo en el estudio, especialmente en el impacto en la prevalencia de la FM. Sin embargo, los análisis realizados en pacientes con DE sometidas o no a cirugías previas no mostró diferencias significativas respecto a la prevalencia de FM.

Siguiendo con el objetivo de cuantificar el impacto de la endometriosis en la vida de las pacientes que la sufren, el **estudio 3** se centró en la afectación de la calidad de vida de pacientes con DE respecto a un grupo control sanas, añadiendo específicamente la valoración de la calidad de vida sexual. Además de su valoración basal, el estudio buscó cuantificar el resultado que podía tener la cirugía laparoscópica sobre estos parámetros de forma inmediata y a medio-largo plazo.

La salud sexual es un aspecto fundamental en la calidad de vida, pudiendo afectar a aspectos físicos y emocionales dentro del estado de bienestar global.⁸⁰ La función sexual femenina se puede ver afectada por múltiples factores y estresores vitales entre los que se encuentran muchas enfermedades.^{80,143} Entre esos factores estresores, la endometriosis se

asocia a un riesgo 9 veces mayor de padecer dispareunia respecto a pacientes sin la enfermedad.¹⁴⁴ Este síntoma, la dispareunia, se ha relacionado con localizaciones concretas de DE como los ligamentos úterosacos, el fórnix posterior de la vagina y la pared rectal anterior.⁸⁵ La dispareunia se asocia a otras formas de disfunciones sexuales como la del deseo sexual hipoactivo (HSDD), disminución de la lubricación, y dificultades en la excitación y el orgasmo.^{81,86} Consistentemente, estudio previos han destacado que las pacientes afectas por DE que presentaban dispareunia y/o dolor pélvico crónico tenían mucho más riesgo de afectación de parámetros de la función sexual como el deseo, el orgasmo, la satisfacción sexual y frecuencia de relaciones sexuales.¹⁴⁵ Todos estos hallazgos derivados de la investigación enfatizan el concepto de que las pacientes con DE no sólo presentan alteraciones de su funcionamiento sexual secundarios al dolor pélvico crónico o al dolor con la penetración, sino que hasta 2/3 de ellas presentan diversas disfunciones sexuales que afectan al deseo, excitación u orgasmo con las consecuencias negativas en las relaciones íntimas y en toda la esfera psico-afectiva.^{81,146} Si tenemos en cuenta que la endometriosis va a afectar a un 10% de las mujeres en edad reproductiva¹, un porcentaje de ellas está en riesgo de padecer disfunciones sexuales a edades jóvenes, con un impacto en su calidad de vida sexual y general importante. Por esta razón, la **disfunción sexual asociada a endometriosis supone un problema grave y frecuente** que afecta a la sociedad en general y su valoración y mejoría debe ser un objetivo fundamental del tratamiento, para lo que se propone un enfoque multidisciplinar con participación de ginecólogos, sexólogos, y psicólogos/psicoterapeutas.^{81,147}

Basándose en todos estos conceptos, el **estudio 3** utilizó 3 cuestionarios específicos para valorar diferentes aspectos de la función sexual. El cuestionario de calidad de vida sexual Femenina (Sexual Quality of Life-Female; SQOL-F)¹⁴⁸ que a través de 18 preguntas pondera la relación entre calidad de vida sexual y calidad de vida general. La escala de distress sexual femenina (Female Sexual Distress Scale; FSDS)¹⁴⁹ desarrollada para proporcionar información estandarizada y cuantitativa sobre el distrés sexual que padecen las mujeres (incluyendo aspectos como la culpa, la frustración o la vergüenza relacionados con el ámbito sexual). Por último, el Brief Profile of Female Sexual Function (B-PFSF)¹⁵⁰ que fue validado y discrimina a pacientes con HSDD de las que no lo presentan a través de 7 preguntas. Además de estos, el SF-36 fue utilizado simultáneamente para valorar como ya se explicado, la calidad de vida general de los grupos de estudio.

Los datos del **estudio 3** demuestran que las pacientes con **DE presentan peores parámetros de calidad de vida general y de calidad de vida sexual que las pacientes sin la enfermedad**. Todos y cada uno de los aspectos explorados por los cuestionarios (deseo, distrés, y calidad de vida sexual) presentaban alteraciones respecto a pacientes sanas. Todos estos parámetros **mejoraban tras la resección quirúrgica** de la endometriosis, tanto que a los 6 meses no se observaron diferencias significativas en términos de calidad de vida sexual y calidad de vida general entre los grupos. Sin embargo, a los 36 meses se evidenció un empeoramiento, sin llegar a los niveles observados de forma previa a las intervenciones, pero ya con diferencias establecidas respecto a pacientes sanas.

A la luz de estos datos, parece que la cirugía como tratamiento de la DE sería una opción razonable, no sólo por la ansiada mejoría en la sintomatología típica de dolor y dismenorrea y el restablecimiento de la anatomía pélvica, sino por la esperable mejora de la calidad de vida general y sexual de estas pacientes.^{87,147,151} La cirugía laparoscópica como tratamiento de DE es factible y efectiva aunque no debemos olvidar que se trata de cirugías que pueden ser complejas y con tasas de complicaciones no despreciables.¹⁴² Una correcta indicación quirúrgica, una adecuada planificación previa de la cirugía y una experiencia suficiente del cirujano son fundamentales para disminuir esta tasa de complicaciones. Uno de los aspectos que puede complicar más la cirugía es la intensa alteración anatómica pélvica que podemos encontrar o la variedad de localizaciones posibles. Además, existen varias opciones sobre el tratamiento de lesiones endometriósicas infiltrantes en localizaciones intestinales, pudiendo optar por la resección del segmento afecto frente la técnica del *shaving*, aunque datos derivados de revisiones recientes apuntan a que las opciones menos agresivas (en este caso el *shaving*) presentan menos complicaciones posquirúrgicas que las resecciones intestinales.¹⁵² Parece que un tratamiento personalizado en manos de un cirujano experto en endometriosis, basándose en elecciones conservadoras siempre que sea posible, constituye la opción más acertada.¹⁵³ Adicionalmente, cuando las resecciones intestinales son inevitables, la aplicación de técnicas para la conservación nerviosa pélvica y vascular mesentérica han demostrado reducir complicaciones posteriores.¹⁵⁴

En línea con los hallazgos del **estudio 3**, existe un número considerable de publicaciones que describen el efecto beneficioso en términos de calidad de vida sexual tras tratamientos quirúrgicos conservadores en pacientes con DE.^{86-88;155,156} Ahora bien, la inmensa mayoría de estos estudios presentan períodos de seguimiento cortos, entre 6 y 12 meses. Una de las fortalezas de este estudio es su diseño prospectivo con seguimiento a 36 meses, triplicando estos periodos de seguimiento y poniendo el foco en el efecto a largo plazo de la cirugía, que probablemente vaya perdiendo efectividad debido a la alta tasa de recidivas que presenta la DE. Cabe destacar que una de las características compartidas por los 3 estudios, es que todas las pacientes presentan un diagnóstico histológico de la enfermedad, además de una descripción quirúrgica detallada que permite confirmar la presencia de endometriosis y asignar correctamente las pacientes en grupos de estudio, unido a la incorporación de un grupo control sin la enfermedad que también ha sido sometido a cirugía pélvica, en este caso concreto, para esterilización tubárica. Estas pacientes suponen el paradigma perfecto de “paciente sana” ya que no presentan condición patológica alguna. A pesar de que todos los cuestionarios utilizados presentan valores de normalidad y que las pacientes con endometriosis pueden considerarse sus propios controles basales, la adición de un grupo control nos aporta información importante, por ejemplo, refleja las diferencias existentes en términos de calidad de vida y calidad de vida sexual en mujeres del mismo rango de edad afectas de DE respecto a pacientes sanas. Adicionalmente, nos permite comparar la mejoría de estos parámetros, no sólo respecto a sus valores basales, sino respecto a población sana, enfatizando aún más el efecto de la mejoría tras la cirugía. Por último, se ha de destacar que el **estudio 3** se diseñó para estudiar la calidad de vida sexual y la calidad de vida general como objetivo fundamental del trabajo, y no como objetivo secundario, hecho frecuente en otras publicaciones. Además, la calidad de vida sexual está estudiada a través de 3 cuestionarios, con exploraciones específicas en áreas del deseo o el distrés sexual.

El **estudio 3** también presenta algunas limitaciones. Por un lado, las pacientes control fueron sólo evaluadas en el momento previo a la cirugía (estudio basal) y no se realizó seguimiento como al grupo de DE, debido a que el estudio se llevó a cabo en un centro de tercer nivel sin seguimientos en pacientes de bajo riesgo. Esta condición de centro de alta complejidad también podría motivar que la población con DE incluida en el estudio presente enfermedad más grave que otras poblaciones. Por otro lado, las pacientes afectas de DE tomaban mucha más terapia hormonal que la población control, reflejo de una

realidad clínica habitual. Cabe remarcar que estudios previos no han demostrado que los ACOs tengan efectos perjudiciales sobre parámetros de calidad de vida sexual en pacientes sanas.¹⁵⁷ Además, el tratamiento hormonal en pacientes con DE presenta efectos beneficiosos sobre muchos aspectos de la enfermedad, también en la esfera sexual.^{81,146} Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de estas terapias sobre las disfunciones sexuales que pueden asociarse a la endometriosis es muy limitada.

Los resultados derivados del **artículo 1**, del **artículo 2** y del **artículo 3** confirman la idea de que las pacientes con **endometriosis presentan un riesgo elevado de padecer otras enfermedades de forma simultánea a la propia endometriosis y que este hecho va a tener un impacto negativo sobre su bienestar y su condición global de salud**. Constituyen, por tanto, una población de riesgo que va a tener una mayor necesidad de cuidados médicos. Si tenemos en cuenta la alta prevalencia de la enfermedad, el impacto de esta situación en la salud pública es determinante y muchos expertos defienden la creación de programas de salud específicos para el diagnóstico precoz de endometriosis y de enfermedades asociadas que pueden ser crónicas y altamente incapacitantes.¹⁴¹ Sin embargo, muy pocos trabajos previos han tenido en cuenta este impacto en función del tipo y gravedad de endometriosis, cosa que sí se ha considerado en este proyecto de tesis doctoral como idea central y novedosa. Sin duda, son necesarios muchos más estudios con grandes cohortes de pacientes, prospectivos, y bien diseñados, para aportar más conocimiento científico que nos lleve a comprender mejor la endometriosis y mejorar la vida aquellas pacientes que lo sufren.

Capítulo 6. Conclusiones

El resultado del análisis de los trabajos expuestos, permiten llegar a las siguientes **conclusiones**:

1. Las pacientes con endometriosis profunda presentan **niveles de anticuerpos antinucleares más elevados** que pacientes con endometriosis superficial y que pacientes sin la enfermedad.
2. Las pacientes con endometriosis profunda asocian más frecuentemente **artralgias y astenia** que formas leves de la enfermedad o pacientes sanas.
3. Existe una **prevalencia aumentada de fibromialgia** en pacientes con endometriosis profunda confirmada histológicamente.
4. La coexistencia de fibromialgia en pacientes con endometriosis profunda supone un claro **empeoramiento en parámetros de calidad de vida**.
5. Pacientes afectas por endometriosis profunda presentan afectación de su calidad de vida general y de su **calidad de vida sexual**.
6. Las pacientes sometidas a escisiones completas laparoscópicas de la endometriosis profunda **mejoran su calidad de vida** y calidad de vida sexual hasta niveles comparables con pacientes sanas **tras la cirugía**, con ligeros empeoramientos en seguimientos a largo plazo.

Capítulo 7. Bibliografía

La bibliografía se ha ordenado siguiendo la normativa del Comité Internacional de Editores Médicos de Revistas Medicas (sistema Vancouver, <http://www.icjme.org>) con números arábigos correlativos superíndices (detrás de los signos de puntuación) para indicar las citas en el texto. En la bibliografía, en cada referencia se citan todos los autores hasta seis, seguido de “et al” (et alli) para el resto. Las revistas se han abreviado siguiendo el patrón de PubMed (o en su defecto su nombre sin abreviar), incluyéndose el año de publicación, el volumen, el número (cuando consta) y los dígitos completos de las páginas del artículo, así como el doi (*digital object identifier*).

1. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360(3):268-79. [doi:10.1056/NEJMra0804690](https://doi.org/10.1056/NEJMra0804690)
2. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(25):2389-98. [doi:10.1056/NEJMcp1000274](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274)
3. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril* 2017; 108(5):806-814.e2. [doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.025](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.025)
4. Coloma JL, Martínez-Zamora MA, Collado A, Gràcia M, Rius M, Quintas L et al. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 146(2):157-163. [doi:10.1002/ijgo.12822](https://doi.org/10.1002/ijgo.12822)
5. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011; 96(2):366-373.e8 [doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090)
6. Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther.* 2018; 35(3):408-423 [doi:10.1007/s12325-018-0667-3](https://doi.org/10.1007/s12325-018-0667-3)
7. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril.* 2009; 91(1):32-39. [doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.020](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.020)
8. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4):354.e1-354.e12. [doi:10.1016/j.ajog.2018.12.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039)
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–469
10. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(1):39-43. [doi:10.1016/0002-9378\(86\)90389-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90389-3)
11. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(5):261-275. [doi:10.1038/nrendo.2013.255](https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255)

12. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(9):1018-1021. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10267.x
13. Moridi I, Mamillapalli R, Cosar E, Ersoy GS, Taylor HS. Bone marrow stem cell chemotactic activity is induced by elevated CXCL12 in endometriosis. *Reprod Sci* 2017; 24(4):526-533. doi:10.1177/1933719116672587
14. Pluchino N, Mamillapalli R, Shaikh S, Habata S, Tal A, Gaye M et al. CXCR4 or CXCR7 antagonists treat endometriosis by reducing bone marrow cell trafficking. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(4):2464-2474. doi:10.1111/jcmm.14933
15. Li F, Alderman MH 3rd, Tal A, Mamillapalli R, Coolidge A, Hufnagel D, et al. Hematogenous dissemination of mesenchymal stem cells from endometriosis. *Stem Cells* 2018; 36(6):881–890. doi:10.1002/stem.2804
16. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(1):214-218. doi:10.1016/0002-9378(91)90254-o.
17. Mok-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23(1):e35-e37. doi:10.1016/j.jpag.2009.02.010
18. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med.* 2014; 2014:179515. doi:10.1155/2014/179515
19. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990; 53(6):978-983. doi:10.1016/s0015-0282(16)53570-5
20. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006; 21(7):1839-1845. doi:10.1093/humrep/del079
21. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997; 68(4):585-596. doi:10.1016/s0015-0282(97)00191-x
22. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021; 397(10276):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(21)00389-5

23. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril*. 1994; 61(6):1034-1038. doi:10.1016/s0015-0282(16)56752-1
24. Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, Borghese B, Chapron C, Fauconnier A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. *Hum Reprod*. 2014; 29(8):1666-1676. doi:10.1093/humrep/deu128
25. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease?. *Hum Reprod*. 2000; 15(1):1-3. doi:10.1093/humrep/15.1.1
26. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
27. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997; 67(5):817-821. doi:10.1016/s0015-0282(97)81391-x
28. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis on 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-271. doi:10.1093/humrep/del339
29. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021; 28(11):1941-1950.e1. doi:10.1016/j.jmig.2021.09.709
30. Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*. 2005; 127(5):275-281. doi:10.1055/s-2005-836904
31. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017; 32(2):315-324. doi:10.1093/humrep/dew293
32. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010; 27(8):441-447. doi:10.1007/s10815-010-9436-1

33. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005; 11(6):595-606. doi:10.1093/humupd/dmi029
34. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16(5):540-550. doi:10.1016/j.jmig.2009.06.017
35. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2000; 15(8):1744-1750. doi:10.1093/humrep/15.8.1744
36. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002; 17(7):1895-1900. doi:10.1093/humrep/17.7.1895
37. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29:507-538. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929
38. McNamara HC, Frawley HC, Donoghue JF, Readman E, Healey M, Ellett L, et al. Peripheral, Central, and Cross Sensitization in Endometriosis-Associated Pain and Comorbid Pain Syndromes. *Front Reprod Health*. 2021; 3:729642. Published 2021 Sep 1. doi:10.3389/frph.2021.729642
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion *Fertil Steril*. 2012; 98(3):591-598. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
40. Poncelet C, Ducarme G. Prise en charge de l'endométriose: les bonnes pratiques de la coelioscopie diagnostique [Endometriosis: good practice rules for diagnostic laparoscopy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007; 36(2):135-140. doi:10.1016/j.jgyn.2006.12.006
41. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991; 55(4):759-765. doi:10.1016/s0015-0282(16)54244-7.
42. Goncalves MO, Siufi Neto J, Andres MP, Siufi D, de Mattos LA, Abrao MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2021; 36(6):1492-1500. doi:10.1093/humrep/deab085

43. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(6):630-634. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x
44. Ros C, Martínez-Serrano MJ, Rius M, Abrao MS, Munrós J, Martínez-Zamora MÁ et al. Bowel preparation improves the accuracy of transvaginal ultrasound in the diagnosis of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24(7):1145-1151. doi:10.1016/j.jmig.2017.06.024
45. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. 2018; 51(5):586-595. doi:10.1002/uog.18961
46. Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013; 28(6):1552-1568. doi:10.1093/humrep/det050
47. Kimber-Trojnar Ž, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Pilszyk Z, Ruszała M, Leszczyńska-Gorzela B. The Potential of Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Asymptomatic Patients with Endometriosis *J Clin Med*. 2021; 10(13):2762. doi:10.3390/jcm10132762
48. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7):CD01228. doi:10.1002/14651858.CD012281
49. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril* 2016; 106(2):402-409. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.013
50. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022; 11(3):612. doi:10.3390/jcm11030612
51. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9(3):257-264. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224
52. Marchandot B, Curtiaud A, Matsushita K, Trimaille A, Host A, Faller E, et al. Endometriosis and cardiovascular disease. *Eur Heart J Open*. 2022; 2(1):oeac001. doi:10.1093/ehjopen/oeac001

53. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4):500-516. doi:10.1093/humupd/dmv013
54. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17(10):2715-2724. doi:10.1093/humrep/17.10.2715
55. Zhang T, De Carolis C, Chi G, Man W, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(10):945-955. doi:10.1016/j.autrev.2018.03.017
56. Bianco B, André GM, Vilarino FL, Peluso C, Mafra FA, Christofolini DM et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum Immunol*. 2012; 73(3):306-315. doi:10.1016/j.humimm.2011.12.009
57. Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(4):486-503. doi:10.1093/humupd/dmz014
58. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001; 75(1):1-10. doi:10.1016/s0015-0282(00)01630-7
59. Taylor PV, Maloney MD, Campbell JM, Skerrow SM, Nip MM, Parmar R, et al. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98(7):680-684. doi:10.1111/j.1471-0528.1991.tb13455.x
60. Pasoto S, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 2005;53 (2):85-93. doi:10.1111/j.1600-0897.2005.00252.x
61. Greenbaum H, Galper BL, Decter DH, Eisenberg VH. Endometriosis and autoimmunity: Can autoantibodies be used as a non-invasive early diagnostic tool?. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(5):102795. doi:10.1016/j.autrev.2021.102795
62. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Schultz R, Forman A. The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability: a study of Danish endometriosis patients in employment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2):331-339. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.03.008

63. Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Haerberlin F, et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33(8):1459-1465. doi:10.1093/humrep/dey115
64. Van Aken M, Oosterman J, van Rijn T, Ferdek M, Ruigt G, Kozicz T, et al. Hair cortisol and the relationship with chronic pain and quality of life in endometriosis patients. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 89:216-222. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.01.001
65. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:254. doi:10.1186/s13075-015-0784-1
66. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. Med Clin (Barc).* 2017; 149(10):441-448. doi:10.1016/j.medcli.2017.06.008
67. Fourquet J, Sinaii N, Stratton P, Khayel F, Alvarez-Garriga C, Bayona M et al. Characteristics of women with endometriosis from the USA and Puerto Rico. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015; 7(4):129-135. doi:10.5301/je.5000224
68. Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Prevalence of fibromyalgia and quality of life in women with and without endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(4):307-310. doi:10.3109/09513590.2013.876401
69. Li T, Mamillapalli R, Ding S, Chang H, Liu ZW, Gao XB et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod* 2018; 99(2):349-359. doi:10.1093/biolre/iox035
70. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2012; 153(5):1006-1014. doi:10.1016/j.pain.2012.01.032
71. Koller D, Pathak GA, Wendt FR, Tylee DS, Levey DF, Overstreet C, et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open* 2023; 6(1):e2251214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.51214
72. Maulitz L, Stickeler E, Stickel S, Habel U, Tchaikovski SN, Chechko N. Endometriosis, psychiatric comorbidities and neuroimaging: Estimating the odds of an endometriosis brain. *Front Neuroendocrinol.* 2022; 65:100988. doi:10.1016/j.yfrne.2022.100988

73. Gao M, Koupil I, Sjöqvist H, Karlsson H, Lalitkumar S, Dalman C, et al. Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(3):415.e1-415.e16. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.033
74. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(11):1006-1015. doi:10.1016/s1701-2163(16)30050-0
75. van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, van Poll M, Visser L, van Hanegem N, et al. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2022; 31(2):219-230. doi:10.1089/jwh.2021.0021
76. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-483.
77. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, Mills A, Kennedy S. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod* 2006; 21(10):2686-2693. doi:10.1093/humrep/del231
78. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(9):1787-1797. doi:10.1185/030079906X121084
79. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod.* 2013; 28(10):2677-2685. doi:10.1093/humrep/det284
80. Langer A, Meleis A, Knaul FM, Atun R, Aran M, Arreola-Ornelas H, et al. Women and health: the key for sustainable development. *Lancet* 2015; 386(9999):1165-1210. doi:10.1016/S0140-6736(15)60497-4
81. Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6):762-774. doi:10.1093/humupd/dmw031
82. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018; 6(3):224-233. doi:10.1016/j.esxm.2018.04.006

83. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wölfler M, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2):392-396. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.04.001
84. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Monti G, Bertoldo V, Mauloni M, et al. Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179:69-74. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.022
85. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012; 27(12):3450-3459. doi:10.1093/humrep/des313
86. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Monti G, Leonardi D, Bertoldo V, et al. Sexual function in women undergoing surgery for deep infiltrating endometriosis: a comparison with healthy women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015; 41(4):278-283.
87. Fritzer N, Tammaa A, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, et al. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 197:36-40. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.11.007
88. Setälä M, Härkki P, Matomäki J, Mäkinen J, Kössi J. Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(6):692-698. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01394.x
89. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022; 2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009
90. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017; 108(5):798-805. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165
91. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51:68-91. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
92. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for

- treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(8):2028-2035. doi:10.1093/humrep/der156
93. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. ‘Waiting for Godot’: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(1):3-13. doi:10.1093/humrep/deq302
 94. Donnez J, Dolmans MM. GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis?. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):11342. doi:10.3390/ijms222111342
 95. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (4):CD011031. doi:10.1002/14651858.CD011031.pub2
 96. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021; 184(11):2807-2824. doi:10.1016/j.cell.2021.04.041
 97. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum. Reprod. Update* 2009; 15(2):177-188. doi:10.1093/humupd/dmn062
 98. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195(2):421-425. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.064
 99. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216(3):280.e1-280.e9. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1042
 100. Martinez, F., International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation- ESHREASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3):407-415.e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.024
 101. Ación P, Quereda F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon α -2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2002; 78(4):705-711. doi:10.1016/s0015-0282(02)03330-7

102. Ación P, Quereda FJ, Gómez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2003; 55(2):96-104. doi:10.1159/000070181
103. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2008; 23(9):2017-2023. doi:10.1093/humrep/den177
104. Perelló M, González-Foruria I, Castillo P, Martínez-Florensa M, Lozano F, Balasch J, et al. Oral Administration of Pentoxifylline Reduces Endometriosis-Like Lesions in a Nude Mouse Model. *Reprod Sci.* 2017; 24(6):911-918. doi:10.1177/1933719116673198
105. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1:CD007677. doi:10.1002/14651858.CD007677.pub3
106. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29 (1):1-9. doi:10.1016/j.jaut.2007.05.002
107. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 49(2):100-151. doi:10.1007/s12016-015-8509-4
108. Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, Piacenti I, Bonanni V, Piccioni MG, et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36(4):356-359. doi:10.1080/09513590.2019.1655727
109. Yoshii E, Yamana H, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database. *Am J Reprod Immunol.* 2021; 86(5):e13486. doi:10.1111/aji.13486
110. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Endometriosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2021; 30(8):1160-1164. doi:10.1089/jwh.2020.8431
111. Vanni VS, Villanacci R, Salmeri N, Papaleo E, Delprato D, Ottolina J, et al. Publisher Correction: Concomitant autoimmunity may be a predictor of more severe stages of endometriosis. *Sci Rep.* 2021; 11(1):17715. doi:10.1038/s41598-021-94877-z

112. Fan YH, Leong PY, Chiou JY, Wang YH, Ku MH, Wei JC. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2021 12; 11(1):532. doi:10.1038/s41598-020-79954-z
113. Lin YH, Yang YC, Chen SF, Hsu CY, Shen YC. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: A nationwide population-based cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(5):1197-1203. doi:10.1007/s00404-020-05726-9
114. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2007; 16(9):736-740. doi:10.1177/0961203307081339
115. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(7):1279-1284. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207704
116. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014; 384(9957):1878-1888. doi:10.1016/S0140-6736(14)60128-8
117. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4):1251-1262. doi:10.1002/art.22510
118. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2012; 38(2-3):J170-J176. doi:10.1016/j.jaut.2011.11.002
119. Vilas Boas L, Bezerra Sobrinho C, Rahal D, Augusto Capellari C, Skare T, Nisihara R. Antinuclear antibodies in patients with endometriosis: A cross-sectional study in 94 patients. *Hum Immunol.* 2022; 83(1):70-73 doi:10.1016/j.humimm.2021.10.001
120. D'Cruz OJ, Wild RA, Haas GG Jr, Reichlin M. Antibodies to carbonic anhydrase in endometriosis: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory parameters. *Fertil Steril.* 1996; 66(4):547-556. doi:10.1016/s0015-0282(16)58566-5
121. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9):1400-1412. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
122. Munrós J, Martínez-Zamora MA, Tàssies D, Coloma JL, Torrente MA, Reverter JC, et al. Total circulating microparticle levels are increased in patients with deep

- infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32(2):325-331. doi:10.1093/humrep/dew319
123. Kennedy SH, Nunn B, Cederholm-Williams SA, Barlow DH. Cardiolipin antibody levels in endometriosis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril*. 1989; 52(6):1061-1062. doi:10.1016/s0015-0282(16)53175-6
124. Kilpatrick DC, Haining RE, Smith SS. Are cardiolipin antibody levels elevated in endometriosis? *Fertil Steril*. 1991; 55(2):436-437. doi:10.1016/s0015-0282(16)54144-2
125. Karadadas E, Hortu I, Ak H, Ergenoglu AM, Karadadas N, Aydin HH. Evaluation of complement system proteins C3a, C5a and C6 in patients of endometriosis. *Clin Biochem*. 2020; 81:15-19. doi:10.1016/j.clinbiochem.2020.04.005
126. Dias JA Jr, de Oliveira RM, Abrao MS. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93(3):262-263. doi:10.1016/j.ijgo.2006.03.005
127. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*. 2018; 56(4):243-248. doi:10.5114/reum.2018.77976
128. Luisi S, Pizzo A, Pinzauti S, Zupi E, Centini G, Lazzeri L, et al. Neuroendocrine and stress-related aspects of endometriosis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36(1):15-23.
129. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: Mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011; 12(1):15-24. doi:10.1016/j.pmn.2009.10.003
130. Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*. 2014; 75(2):196-208. doi:10.1002/ana.24065
131. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: Implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000; 87(2):201-211. doi:10.1016/S0304-3959(00)00284-0
132. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39(6):448-453. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.12.003
133. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and

- atopic diseases among women with endometriosis: A survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17(10):2715-2724. doi:10.1093/humrep/17.10.2715
134. Alonso J. Spanish versions of SF-36v2™ Health Survey © 2000 adapted by Alonso et al. in 2003 [Internet]. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMAS) 2003; 2015. http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/SF36_CUESTIONARIOpdf.pdf. Accessed November 15, 2016.
 135. Mabrouk M, Montanari G, Guerrini M, Villa G, Solfrini S, Vicenzi C, et al. Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011; 9:98. doi:10.1186/1477-7525-9-98
 136. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27(3):399-408. doi:10.1089/jwh.2017.6397
 137. Melikoglu M, Melikoglu MA. The prevalence of fibromyalgia in patients with Behçet's disease and its relation with disease activity. *Rheumatol Int.* 2013; 33(5):1219-1222. doi:10.1007/s00296-012-2530-1
 138. Yanmaz MN, Mert M, Korkmaz M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int.* 2012; 32(4):871-874. doi:10.1007/s00296-010-1618-8
 139. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2):160-172. doi:10.1002/art.1780330203.
 140. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol.* 1999; 26(4):880–884.
 141. Missmer SA. Commentaty: Endometriosis-epidemiologic considerations for a potentially “high-risk” population. *Int J Epidemiol.* 2009; 38(4):1154-1155. doi:10.1093/ije/dyp249
 142. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146(1):15-21. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.007

143. Clayton AH. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 110(1):7-11. doi:10.1016/j.ijgo.2010.02.014
144. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG.* 2008; 115(11):1382-1391. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
145. Cozzolino M, Magro-Malosso ER, Tofani L, Coccia ME. Evaluation of sexual function in women with deep infiltrating endometriosis. *Sex Reprod Healthc.* 2018; 16:6-9. doi:10.1016/j.srhc.2017.12.005
146. Barbara G, Facchin F, Meschia M, Berlanda N, Frattaruolo MP, VercellinI P. When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(6):668-687. doi:10.1111/aogs.13031
147. Fritzer N, Hudelist G. Love is a pain? Quality of sex life after surgical resection of endometriosis: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 209:72-76. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.04.036
148. Symonds T, Boolell M, Quirk F. Development of a questionnaire on sexual quality of life in women. *J Sex Marital Ther.* 2005;31 (5):385-397. doi:10.1080/00926230591006502
149. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther.* 2002; 28(4):317-330. doi:10.1080/00926230290001448
150. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2008; 5(2):357-364. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x
151. Legendri S, Carbonnel M, Feki A, Moawad G, Aubry G, Vallée A, et al. Improvement of Post-Operative Quality of Life in Patients 2 Years after Minimally Invasive Surgery for Pain and Deep Infiltrating Endometriosis. *J Clin Med.* 2022; 11(20):6132. doi:10.3390/jcm11206132
152. Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad G, Daraï E, Roman H. Surgical Outcomes after Colorectal Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(3):453-466. doi:10.1016/j.jmig.2020.08.015

153. Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AM, Granese R, et al. Full-thickness excision versus shaving by laparoscopy for intestinal deep infiltrating endometriosis: rationale and potential treatment options. *BioMed Res Int.* 2016; 2016:3617179. doi:10.1155/2016/3617179
154. Raffaelli R, Garzon S, Baggio S, Genna M, Pomini P, Laganà AS, et al. Mesenteric vascular and nerve sparing surgery in laparoscopic segmental intestinal resection for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231:214-219. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.057
155. Dubuisson J, Pont M, Roy P, Golfier F, Raudrant D. Sexualité féminine après chirurgie pour endométriose pelvienne profonde [Female sexuality after surgical treatment of symptomatic deep pelvic endometriosis]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013; 41(1):38-44. doi:10.1016/j.gyobfe.2012.11.010
156. Kössi J, Setälä M, Mäkinen J, Härkki P, Luostarinen M. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. *Colorectal Dis.* 2013; 15(1):102-108. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03111.x
157. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, Blomberg L, Labrie F, von Schoultz B, et al. Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women-a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11):4046-4053. doi:10.1210/jc.2016-2032

Signat electrònicament
per: JOSE LUIS
COLOMA BLANES - NIF:
Data: 2023.06.02
15:24:14 CEST
Raó: Autoria tesi doctoral
Lloc: UB