

Endometriosis y diabetes: ¿tienen relación?

María Ascensión López Serrano

Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Ignacio López Saiz. Burgos

Palabras clave: endometriosis, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1.

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad crónica e inflamatoria debida a la implantación de tejido endometrial fuera del útero que presenta un pico de prevalencia entre los 25 y los 35 años de edad. Es una enfermedad dependiente de estrógenos que afecta a la mujer en edad fértil y está asociada a dolor pélvico crónico e infertilidad, de manera que afecta sustancialmente a su calidad de vida. La endometriosis confirmada por laparoscopia no se ha asociado a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, pero sí con un riesgo considerable de desarrollar diabetes gestacional. La sospecha clínica desde atención primaria, en aquellas mujeres con dolor pélvico crónico, es fundamental, ya que la demora en el diagnóstico (en torno a ocho años de retraso) empeora el pronóstico de la paciente.

CONCEPTO

La endometriosis se define como la implantación y el crecimiento benigno de tejido endometrial fuera del útero, de predominio en el peritoneo pélvico y los ovarios. La extensión de la enfermedad varía desde pocas y pequeñas lesiones hasta grandes endometriomas ováricos o grandes y extensos nódulos/fibrosis y adherencias que causan una grave distorsión de la anatomía pélvica normal. Las localizaciones más frecuentes son el ovario, el peritoneo, los ligamentos uterosacros y el fondo de saco de Douglas; no obstante, ocasionalmente pueden encontrarse lesiones en otras muchas partes, como el intestino, la vejiga, el estómago, el pulmón, las meninges, etc. Este tejido tiene dependencia hormonal del ciclo menstrual, de forma que se produce sangrado y desprendimiento de este con la menstruación¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia o prevalencia de la endometriosis es difícil de establecer debido a su gran variedad en términos de presentación, progresión y ausencia de biomarcadores específicos para su diagnóstico y seguimiento, para lo cual las pruebas de diagnóstico por imágenes no permiten identificar todos los casos con suficiente sensibilidad y es-

pecificidad². En una de las últimas revisiones realizadas³, tal prevalencia parece oscilar entre el 1 y el 5 %, por debajo de la prevalencia clásica del 10 %^{1,4} de la población femenina en edad fértil.

El riesgo de endometriosis está relacionado con la etnia, ya que las mujeres asiáticas tienen un riesgo 9 veces mayor en comparación con la población femenina blanca europea y americana⁵. Las pacientes con una familiar de primer grado afectada también tienen un riesgo aproximado de 7 a 10 veces mayor de desarrollar endometriosis⁶.

Algunos estudios han demostrado una asociación entre la endometriosis y los trastornos autoinmunitarios, y se observa una mayor prevalencia de lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis autoinmunitaria⁷. Sin embargo, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 en mujeres con endometriosis es similar a la de la población general⁸.

La endometriosis está inversamente asociada con el índice de masa corporal. Se sugiere que un índice de masa corporal más bajo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de endometriosis y un factor predictivo en endometriosis grave. Esta asociación es contraria a la noción ampliamente reconocida de que la obesidad es un factor de riesgo para

muchas enfermedades crónicas y que afecta a la fertilidad⁹. El mismo resultado se ha obtenido en un estudio realizado para mujeres con DM tipo 2 (DM2) y endometriosis confirmada por laparoscopia, donde no se encontraron diferencias en las asociaciones entre la endometriosis y la DM2 por grupo de edad (<50 años frente a ≥50 años) o estado menopáusico. Sin embargo, sí se hallaron diferencias por índice de masa corporal. Específicamente, entre las mujeres no obesas, la endometriosis se asoció con el riesgo de DM2, pero no hubo asociación entre las mujeres obesas¹⁰.

ETIOLOGÍA

Diversas teorías tratan de explicar el desarrollo y la progresión de la endometriosis. Sin embargo, ninguna teoría por sí sola puede explicar todos los aspectos de este trastorno¹¹.

- **Teoría de la implantación**¹²: consiste en la migración retrógrada del endometrio durante la menstruación a través de las trompas, que se observa en el 90 % de las mujeres, tengan o no endometriosis. Añadiendo factores adicionales de susceptibilidad (genéticos, inmunológicos, hormonales y medioambientales), es la teoría que mejor explica la mayoría de los casos. El tejido endometrial que alcanza la cavidad peritoneal se implanta, prolifera y se descama cíclicamente, de la misma manera que el tejido endometrial eutópico, con la consiguiente inflamación, fibrosis, etc.
- **Teoría de la inducción**¹³: la endometriosis es el resultado de la diferenciación a partir de células mesenquimales presentes en el tejido conectivo, activadas o inducidas por sustancias liberadas por el endometrio degenerado que llega a la cavidad abdominal.
- **Teoría del desarrollo *in situ***: el endometrio ectópico se desarrolla *in situ* a partir de los tejidos locales, incluyendo el epitelio germinal del ovario, restos de los conductos de Wolff y Müller y a partir de células pluripotenciales presentes en la serosa peritoneal.
- **Teoría de la diseminación**¹⁴: migración de células endometriales a través del torrente sanguíneo, sistema linfático e incluso fibras nerviosas.

CLASIFICACIÓN

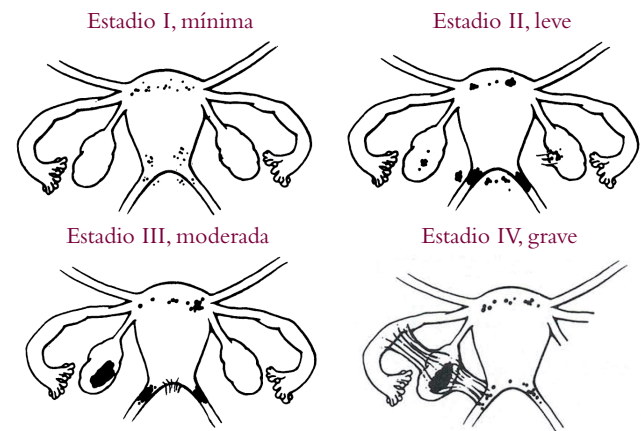
Existen tres formas básicas de presentación de la enfermedad¹:

- La endometriosis peritoneal superficial.
- La endometriosis ovárica.
- La endometriosis profunda.

La clasificación de la endometriosis más utilizada en la actualidad continúa siendo la de la American Society for

Reproductive Medicine¹⁵, que se realiza en función de la localización de las lesiones, su diámetro y profundidad, y la densidad de las adherencias determinadas por laparoscopia; otorga una serie de puntos en función de estos parámetros (figura 1).

Figura 1. Clasificación de la endometriosis



Modificada y traducida de la American Society for Reproductive Medicine⁸.

La endometriosis se clasifica en:

- **Estadio I o mínima:** implantes aislados y sin adherencias.
- **Estadio II o leve:** implantes superficiales menores de 5 cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y los ovarios.
- **Estadio III o moderada:** implantes múltiples superficiales o invasivos. Adherencias alrededor de las trompas y los ovarios.
- **Estadio IV o grave:** implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Suelen observarse adherencias membranosas extensas.

El grupo de pacientes con endometriosis tipo I y II es el más numeroso (más del 90 %)¹. Estas pacientes suelen presentar síntomas menos graves y se las puede tratar desde atención primaria. Por otro lado, la endometriosis profunda es la menos conocida y frecuente, pero es la más grave y puede llegar a ser un serio problema de salud y afectar a la calidad de vida de la paciente.

Si bien la endometriosis afecta a las mujeres durante el período reproductivo, en algunos casos sus complicaciones pueden tener una evolución crónica. Cuando esto sucede, como la mayor parte de enfermedades con secuelas crónicas que requieren un seguimiento continuado a lo largo del proceso, su manejo también corresponde a atención primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Establecer el diagnóstico de endometriosis tomando en consideración solo la sintomatología dolorosa es difícil, ya que la presentación es muy variable y existe un solapamiento con otras entidades, como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad pélvica inflamatoria u otras enfermedades digestivas o ginecológicas. Además, a pesar de que las pacientes expliquen dismenorrea muy grave y un claro empeoramiento de los síntomas extraginecológicos durante la menstruación, debido a la falta de sospecha de endometriosis suele retrasarse el diagnóstico de unos siete a ocho años desde el inicio de los síntomas hasta que se confirma quirúrgicamente¹⁶. Por otra parte, un elevado porcentaje de mujeres son asintomáticas (se estima que el 15-30 % de las mujeres con endometriosis)¹. Al tratarse de una enfermedad dependiente de estrógenos, los síntomas son más intensos durante el período menstrual y mejoran tras la menopausia y durante la gestación.

La endometriosis puede manifestarse con los siguientes síntomas:

- **Dolor.** Es el síntoma principal. Generalmente es difuso, localizado en la profundidad de la pelvis, aunque puede extenderse a la zona dorsal y los muslos. Parece que el dolor está relacionado con la inflamación de la hemorragia focal cíclica de los implantes peritoneales y con la producción de citocinas inflamatorias, liberadas por los macrófagos y células inflamatorias presentes en el líquido peritoneal. Aproximadamente un 75 % de las pacientes sintomáticas experimenta dolor pélvico, que adopta diferentes patrones¹⁷:
 - **Dismenorrea grave.** Suele ser progresiva y bilateral y suele comenzar antes de la menstruación y persistir durante la menstruación e incluso cuando esta ha finalizado.
 - **Dispareunia.** El dolor con las relaciones sexuales suele ser más intenso con la penetración profunda, justo antes de la menstruación y relacionada con enfermedad que afecta al fondo de saco o tabique rectovaginal.
 - **Dolor pélvico crónico.** Se trata de un dolor localizado en la pelvis, no menstrual, de seis o más meses de duración. Aunque la intensidad del dolor generalmente no se correlaciona con la extensión o el estadio de la enfermedad, en la enfermedad profunda o infiltrante sí se asocia a la profundidad de penetración de las lesiones, coexistiendo un dolor agudo, intenso y a menudo persistente cuando la penetración en profundidad del peritoneo es igual o superior a 5 mm¹.
- **Infertilidad.** Las endometriosis avanzadas, con importantes alteraciones anatómicas (tubáricas, ováricas y adherenciales), tienen una clara relación con la infertilidad. En cambio, la relación de la endometriosis I y II con la infertilidad es menos evidente¹. Un estudio realizado durante un período de seguimiento de 24 años ha evaluado la posible relación entre infertilidad y riesgo de incidencia de DM2¹⁸. Los hallazgos de esta gran cohorte prospectiva de mujeres estadounidenses indican una relación positiva entre antecedentes de infertilidad y DM2, que es independiente de múltiples variables estudiadas (edad, alcohol, tabaquismo, actividad física, estado civil, uso de anticonceptivos orales, estado menopáusico, uso de hormonas posmenopáusicas, antecedentes familiares de DM, raza/etnia e índice de masa corporal). En general, en comparación con las mujeres sin infertilidad, un historial de infertilidad antes de los 35 años se asoció con un 20 % más de riesgo de desarrollar DM2 más adelante en la vida. Los trastornos ovulatorios y el factor tubárico fueron las afecciones subyacentes asociadas con el riesgo de DM2. Las mujeres con infertilidad inexplicable también tenían un riesgo modesto, pero significativamente mayor, en comparación con las mujeres sin antecedentes de infertilidad. Sin embargo, la endometriosis confirmada por laparoscopia como causa de infertilidad no se asoció con el riesgo de DM2. Otro estudio posterior¹⁹ con la misma cohorte de mujeres aportó nuevos datos en relación con la DM gestacional (DMG). La endometriosis se asoció con un mayor riesgo de DMG. Las mujeres con endometriosis tienen mayores niveles de inflamación local, en la cavidad peritoneal y sistémica. Se ha planteado durante mucho tiempo la hipótesis de que la inflamación desempeña un papel en la etiología de los resultados adversos del embarazo, incluida la DMG, los trastornos hipertensivos del embarazo y el parto prematuro. Las mujeres con antecedentes de endometriosis confirmada por laparoscopia tenían un 35 % más de riesgo de DMG. Esta relación fue más fuerte en embarazos en mujeres a edades más jóvenes (menores de 35 años), en embarazos en mujeres sin antecedentes de infertilidad y en embarazos segundos o posteriores. Resultados similares se han encontrado en otra revisión sistemática²⁰, donde se confirma que las mujeres con endometriosis en comparación con aquellas sin endometriosis tienen mayores probabilidades de DMG y otras patologías relacionadas con el embarazo y parto (preeclampsia/hipertensión gestacional, colestasis gestacional, placenta previa, mala presentación, distocia del parto y cesárea).

- **Síntomas intestinales y urinarios.** Aunque son infrecuentes, las pacientes pueden presentar diferente sintomatología en función de la localización de la enfermedad. A nivel digestivo, puede manifestarse como disquecia, presión rectal, náuseas o diarrea esporádica. Respecto al aparato urinario, se puede manifestar como disuria, polaquiuria o hematuria. Y finalmente en el aparato respiratorio, como dolor pleural catamenial con o sin neumotórax asociado.
- **Menstruaciones anormales.** Puede presentarse desde *spotting* intermenstrual hasta cualquier tipo de alteración menstrual.

A pesar de la poca especificidad de los síntomas, la combinación de alguno de ellos con dismenorrea grave o bien la presencia de síntomas no ginecológicos con claro empeoramiento o inicio catamenial debe hacernos sospechar en nuestras consultas de atención primaria de una posible endometriosis y así evitar demoras en diagnósticos y tratamientos (tabla 1). Otros factores que se deben tener en cuenta para la sospecha diagnóstica son la historia familiar de endometriosis, menarquia temprana y ciclos menstruales regulares y cortos (<27 días) y períodos largos (7 días o más)¹⁷.

Tabla 1. Síntomas guía de sospecha de endometriosis

- Dolor:
 - Dismenorrea que no cede con el tratamiento habitual
 - Dolor crónico pélvico
 - Dispaurenia intensa con la penetración profunda
 - Disquecia cíclica con o sin rectorragia
- Infertilidad

EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los signos posibles en la exploración física son palpación de pelvis dolorosa, útero fijo en retroversión con movilidad limitada o dolorosa, ligamentos uterosacros dolorosos y aumento de tamaño de los ovarios. Los signos más específicos de endometriosis son la palpación de nódulos infiltrantes profundos en los ligamentos uterosacros o el fondo de saco de Douglas y la visualización directa de lesiones características en el fondo vaginal o el retrocervix²¹.

Los biomarcadores putativos de endometriosis son en su mayoría glucoproteínas, factores de crecimiento, hormonas o proteínas relacionadas con la inmunología o la angiogénesis²². A pesar de la investigación extensa, no hay un biomarcador en sangre periférica que se haya validado como prueba de diagnóstico para la endometriosis²³.

La elevación de CA-125 no es específica de la endometriosis, ya que este marcador tumoral se eleva también en el cáncer de ovario. Otro marcador tumoral ovárico, CA-19.9, se incrementa en presencia de endometriosis, y su sensibilidad para la detección de esta es, según diferentes estudios, comparable o menor que la de CA-125²³. El HE-4, también marcador tumoral, podría ser de utilidad futura para descartar malignidad en las pacientes con endometriomas ováricos atípicos²⁴.

Ecografía transvaginal: es imprescindible la realización de una ecografía ginecológica siempre que exista sospecha de endometriosis. La ecografía es útil para el diagnóstico de endometriomas ováricos²⁵, pero no permite la visualización de adherencias pélvicas ni focos o implantes peritoneales.

Resonancia magnética: en las pacientes que se sospeche endometriosis profunda, afectación extrapélvica²⁶ o endometriomas ováricos bilaterales firmemente adheridos entre sí y a la cara posterior uterina (*kissing ovaries*), debe valorarse la realización de una resonancia magnética.

TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento capaz de lograr los cuatro objetivos terapéuticos básicos¹, que son los siguientes:

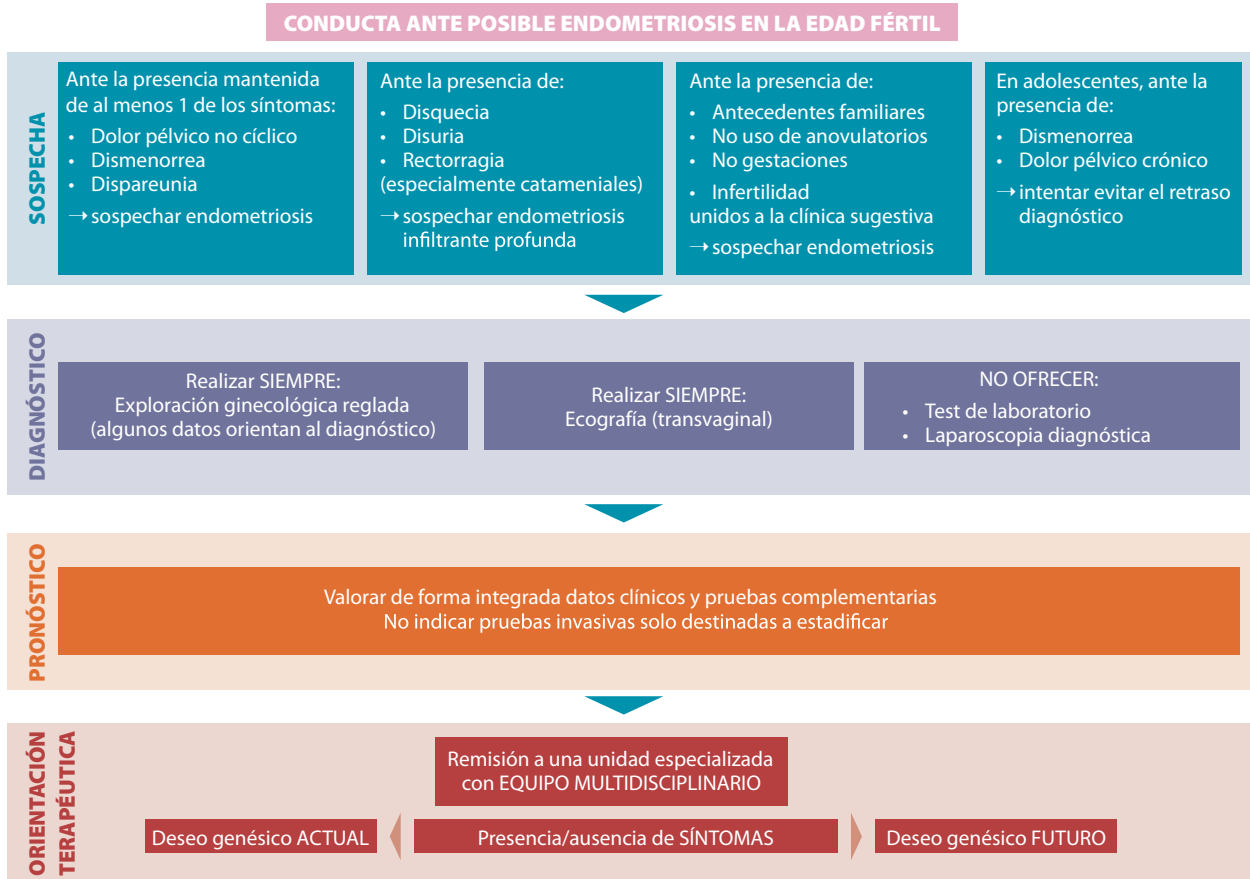
- Suprimir los síntomas (dolor pélvico).
- Restaurar la fertilidad.
- Eliminar la endometriosis visible.
- Evitar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento se debe individualizar en función de la edad, extensión de la enfermedad, duración de la infertilidad, deseo reproductivo y gravedad de los síntomas (figura 2). La endometriosis es una enfermedad crónica que requiere un plan de manejo y tratamiento a largo plazo, cuyo principal objetivo debe ser optimizar al máximo el tratamiento médico y minimizar el número de intervenciones quirúrgicas¹⁵. Existen tres tipos de tratamiento: analgésico, hormonal y quirúrgico.

Tratamiento analgésico

El objetivo es el control sintomático de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno (600 mg/8 horas vía oral) son la primera línea terapéutica y muy efectivos en el tratamiento de la dismenorrea primaria. También puede usarse de forma concomitante el paracetamol (1 g/6-8 horas o asociado a codeína 30-60 mg/6-8 h)¹¹.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y conducta inicial



Tomada de Carrera et al.²², con autorización de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

En algunos casos se deben cubrir ciertos aspectos tales como un apoyo psicológico, fisioterapéutico y un tratamiento intervencionista, donde los bloqueos nerviosos y la neuromodulación son los aspectos más importantes¹.

Tratamiento hormonal

El objetivo del tratamiento hormonal es generar amenorrea y la supresión de la ovulación, disminuyendo la frecuencia de la menstruación y la cantidad de flujo menstrual. De esta manera, al inducir el reposo del tejido endometrial, se reduce la respuesta inflamatoria y el dolor asociado a la enfermedad²⁷. Ningún tratamiento hormonal ha demostrado ser más efectivo que otro, pero su perfil de efectos secundarios es diferente, lo que limita su uso a largo plazo y el cumplimiento terapéutico¹¹. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Anticonceptivos hormonales combinados:** representan la primera línea de tratamiento. Se incluyen los anticonceptivos orales, parches dérmicos y ani-

llos vaginales. Se recomiendan los de dosis media con gestágenos de segunda generación a los más modernos, con dosis más bajas de estrógenos. Consiguen un buen control sintomático, especialmente en la endometriosis leve o moderada¹¹.

- **Progestágenos:** acetato de medroxiprogesterona v.o. o i.m., acetato de noretisterona v.o., dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel, dienogest v.o. o bien desogestrel. Son una alternativa para aquellas pacientes que no deseen o no puedan utilizar derivados estrogénicos. Producen una decidualización del tejido endometrial para luego causar atrofia.

Aquellas pacientes que no mejoren con estos tratamientos o con síntomas graves, deberán ser derivadas al segundo nivel asistencial, donde se les ofrecerán algunos de los siguientes tratamientos:

- **Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):** goserelina (implante), nafarelina (vía nasal) o leuprorelina (i.m.). Inducen una amenorrea central, uniéndose a los receptores hipofisarios.

rios e inhibiendo la estimulación pulsátil fisiológica y la liberación de la hormona estimuladora del folículo y de la hormona luteinizante. Hay que suspender el tratamiento a los seis meses debido a sus efectos sobre la masa ósea. Para evitar este efecto secundario y mantener el tratamiento más tiempo, debe asociarse la terapia *add-back*, es decir, administrar un tratamiento coadyuvante con estrógenos y progesterona o tibolona^{1,11}.

La alteración hormonal inducida por el tratamiento analógico de GnRH puede afectar a la tolerancia a la glucosa²⁸. Las modificaciones del metabolismo de la glucosa-insulina inducidas por el agonista de GnRH no son relevantes para el uso a corto plazo de esta molécula, pero sí debe tenerse en cuenta para el tratamiento a largo plazo en mujeres con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado²⁹.

- **Danazol:** inhibe el pico de hormona luteinizante a mitad del ciclo induciendo un estado de anovulación crónica. Pese a los efectos secundarios (retención de líquidos, aumento de peso, acné, hirsutismo, vaginitis atrófica, labilidad emocional, alteración del perfil lipídico, etc.), es muy útil en el tratamiento del dolor crónico en mujeres con endometriosis moderada o grave. En una comparación de mujeres sin DM tipo 1 con y sin endometriosis, el danazol disminuyó la respuesta de la glucosa a la insulina en mujeres con endometriosis, lo que indica su acción sobre la resistencia a la insulina^{30,31}. En conjunto, los resultados sugieren que el manejo clínico actual de la endometriosis puede afectar a las mujeres con DM tipo 1 y, por lo tanto,

es preciso reconocer lo antes posible a mujeres con ambas comorbilidades para prestarles una atención adecuada y óptima⁹.

Tratamiento quirúrgico

Hoy en día, nadie duda de que el mejor abordaje quirúrgico se obtiene mediante laparoscopia. Esta posibilita diagnosticar la enfermedad, permite una escisión completa de las lesiones, ofrece mejores resultados a largo plazo y mejora la fertilidad posterior de las pacientes. Además, ofrece las ventajas inherentes a la laparoscopia, mejor visualización de las lesiones, menor riesgo de adherencias, mejor función tuboovárica, mejor recuperación posquirúrgica y menor estancia hospitalaria¹.

SEGUIMIENTO

La endometriosis interfiere en la calidad de vida de las mujeres por causa de sus síntomas principales y del impacto de los tratamientos médicos y quirúrgicos¹. No solo tiene efectos físicos, sino también psicológicos (fundamentalmente, depresión y ansiedad), muy relacionados con la presencia de dolor pélvico crónico e infertilidad. Además, afecta negativamente a la vida sexual (por la presencia de dispareunia), la capacidad de trabajo, la vida familiar y las relaciones sociales³². Por consiguiente, el papel del médico de familia sigue siendo fundamental para la sospecha, detección y seguimiento de toda esta patología concomitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Informes, estudios e investigación 2013. Madrid: Ministerio de Sanidad, Igualdad y Servicios Sociales; 2013. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENDOMETRIOSIS.pdf> [último acceso: 7 de mayo de 2021].
2. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Physician*. 2006;74:594-600.
3. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020;9:29.
4. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol*. 1987;125:959-69.
5. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health*. 2018;15:82.
6. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (United States of America): MDText.com, Inc.; 2000. [Última actualización: 22 de octubre de 2017.]
7. 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;36:356-9.
8. Mormile R, Vittori G. Type 1 diabetes in women with endometriosis: what is the risk of occurrence? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26:1007-8.
9. Simmen RCM, Brown DM, Quick CM, Alhallak I, Rose TK, Liu S, et al. Co-morbidity of type 1 diabetes and endometriosis:

- bringing a new paradigm into focus. *J Endocrinol*. 2019;JOE-19-0248.R1.
10. Farland LV, Degnan WJ, Harris HR, Tobias DK, Missmer SA. A prospective study of endometriosis and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64:552-60.
 11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Endometriosis (actualizado en febrero del 2013). *Endometriosis. Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014;57:436-44.
 12. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:210-4.
 13. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol*. 1969;33:617-25.
 14. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(3 Suppl):S3-11.
 15. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817-21.
 16. Husby Gk, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:649-53.
 17. 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;115:1382-91.
 18. Tobias DK, Gaskins AJ, Missmer SA, Hu FB, Manson JE, Buck Louis GM, et al. History of infertility and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:707-15.
 19. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2019;134:527-36.
 20. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33:1854-65.
 21. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92:1825-33.
 22. Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al.; Grupo de Trabajo de Endometriosis de la Sociedad Española de Fertilidad. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia 2018. Sociedad Española de Fertilidad; 2018. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/manejoEndometriosis.pdf> [último acceso: 7 de mayo de 2021].
 23. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16:651-74.
 24. Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, Bersinger NA. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Mol Med Rep*. 2015;12:5179-84.
 25. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752.
 26. Schenken RS. Endometriosis: pathogenesis, clinical features and diagnosis. *UpToDate*; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis> [último acceso: 7 de mayo de 2021].
 27. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001019.
 28. Imai A, Takagi A, Horibe S, Fuseya T, Takagi H, Tamaya T. A gonadotropin-releasing hormone analogue impairs glucose tolerance in a diabetic patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76:121-2.
 29. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception*. 2005;72:443-6.
 30. Bruce R, Godsland I, Stevenson J, Devenport M, Borth E, Crook D, et al. Danazol induces resistance to both insulin and glucagon in young women. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82:211-7.
 31. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Koumantakis E. Decreased sensitivity to insulin during treatment with danazol in women with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24:160-2.
 32. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The burden of endometriosis on women's lifespan: a narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:4683.