



Universidad Nacional de Tucumán

Facultad de Medicina

Carrera de Doctorado Estructurado en Medicina

El Cambio en el Modo Reproductivo de la Mujer como Etiología de la Endometriosis

Autor:

Ricardo Aznárez.

Directores:

Profesor Doctor Arturo Ángel Arrighi.

Profesor Doctor Hugo Japaze.

Tesis para acceder al Título de Doctor en Medicina

Defendida el 16/03/2012. (Acta Anexo 1).

Año 2012

Ricardo Aznárez. Médico Cirujano. Especialista en Ginecología. Académico de número de la academia de Ciencias y Artes de Santiago del Estero. Ex Jefe de residentes del Hospital Italiano de Bs. As.

Director:

Profesor Doctor Arturo Ángel Arrighi. Doctor en Medicina. Ex Profesor Titular de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires. Profesor Honorario de Ginecología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Miembro Titular (sitial Nro. 33) de la Academia Nacional de Medicina

Director Asociado:

Profesor Doctor Hugo Japaze. Doctor en Medicina. Ex. Profesor Titular de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. Profesor Emérito de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Rioja

Comisión de Supervisión:

Profesora. Doctora María Cristina Bazán de Casella. Doctora en Medicina. Profesora Asociada de Medicina Infanto Juvenil de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. Directora de Proyecto de investigación del Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Tucumán.

Profesor Doctor Ricardo Teodoro Ricci. Médico. Profesor Titular Interino de Antropología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. Profesor Adjunto a cargo de la Cátedra de Epistemología (post grado) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

Profesor Doctor Hugo Japaze y Profesor Doctor Arturo Ángel Arrighi.

Tribunal Evaluador:

Profesora Doctora Liliana Noemí Fracchia. Doctora en Ciencias Biológicas. Profesor Titular de la Cátedra de Metodología de la Investigación Científica. Departamento de Investigación. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Directora del Magister en Investigación en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.

Doctora Susana Vilma Rodríguez Prado de Galindo. Doctor en Medicina. Docente Autorizado. Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.

Profesor Doctor René A. Del Castillo. Doctor en Medicina. Profesor Emérito de Ginecología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Ginecológica. Carrera de Medicina. Universidad Nacional de La Rioja. Doctor Honoris Causae. Universidad Nacional de La Rioja.

Profesor Doctor Ricardo Teodoro Ricci (por la Comisión de Supervisión).

ÍNDICE

C. Resumen.....	6
E. Introducción.....	10
E.1. Aspectos antropológicos.....	12
E.1.a. Origen del hombre.....	12
E.1.b. Cambios ambientales que iniciaron la antropogénesis.....	12
E.1.c. La reproducción en la mujer prehistórica.....	17
E.2. Definiciones y consideraciones sobre la Endometriosis.....	26
E.2.a Teorías etiológicas de la endometriosis.....	34
E.2.a.2) Diseminación linfática o sanguínea.....	34
E.2.a.3) Metaplasia celómica.....	34
E.3. Problema.....	10
E.4. Hipótesis.....	10
E.5. Objetivos.....	10
F. Material y Métodos.....	39
F.1. Tipo de Investigación.....	39
F.2. a.4) Teoría Inductiva.....	35
F.2. a.5) Dependencia hormonal.....	35
F.2. Población.....	39
F.2.a.1) Menstruación retrograda.....	34
F.5. Criterios de exclusión.....	45
F.6. Variables.....	45
F.7. Instrumentos.....	47
F.8. Consideraciones Ético-legales.....	48
F.9. Análisis y procesamiento de Datos.....	48
H.1. Sobre el mecanismo de la menstruación retrógrada.....	73
H.2. Sobre el mecanismo de la implantación.....	74
H. Discusión.....	71

I. Conclusiones.....77

K. Referencias.....82

RESUMEN

Desde el origen del género homo, su anatomía y fisiología no han cambiado demasiado. Una de las pocas funciones que se ha modificado es el modo reproductivo o tasa de fertilidad. Esta ha sido de 4,7 hijos en la prehistoria y es posible que se haya mantenido estable durante casi toda su evolución como especie (11 millones de años). En esa situación la menstruación era un fenómeno esporádico. Cuando la mujer comienza a controlar la natalidad, su tasa de fertilidad desciende hasta la actual de 2,5 hijos. Se plantea que ese cambio en el modo reproductivo está asociado a la presencia de Endometriosis.

La endometriosis es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de su lugar habitual o sea fuera de la cavidad uterina. Tiene básicamente dos formas: la adenomiosis o Endometriosis interna y la Endometriosis pelviana o externa. La Adenomiosis se caracteriza por tejido endometrial ectópico en el miométrio. Ésta es una patología con epidemiología distinta a la Endometriosis pelviana propiamente dicha, por lo que se excluye de este trabajo, en el que se estudiará exclusivamente a la Endometriosis pelviana que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial ectópico en los ovarios, las trompas, el peritoneo, el tabique rectovaginal y otras zonas extraperitoneales.

Los objetivos del trabajo fueron: investigar la prevalencia de endometriosis en relación a la situación de embarazo y lactancia, evaluar la exposición al fenómeno menstrual y evaluar si existe una magnitud de exposición a la menstruación a partir de la cuál aumenta la asociación con endometriosis.

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes quirúrgicas, sobre 136 casos de endometriosis y 262 controles. Para el diagnóstico de Endometriosis se consideró al criterio quirúrgico o macroscópico. Se realizó estudio histopatológico en todas las pacientes en las que fue posible, en las cuales la biopsia no les provocara un riesgo innecesario por la ubicación anatómica del foco, en este caso

los criterios diagnósticos fueron: presencia de glándulas endometriales y estroma, presencia de glándulas o estroma, y presencia de hemosiderófagos solamente.

Se observó que la asociación a endometriosis comienza con menos de 4 nacimientos y menos de 37 meses de amenorrea fisiológica y que esta asociación aumenta cuando aumenta la exposición a menstruación. Se discuten estos resultados en relación a la menstruación retrograda y la fisiopatogénia de los implantes peritoneales.

Se concluyó que el cambio en el modo reproductivo de la mujer se asocia a endometriosis desde que el número de nacimientos es menor a cuatro y el número de meses de amenorrea fisiológica menor de 37. El aporte antropológico que realiza este trabajo es compatible con las teorías más importantes del origen de la enfermedad.

El uso de la herramienta sindrómica que implica considerar: menos de 4 nacimientos o 37 meses de amenorrea fisiológica, sumado a dolor pelviano, aporta en la práctica clínica al diagnóstico individual en las pacientes, y se constituye en una herramienta para justificar de manera racional el uso oportuno de la laparoscopia para el diagnóstico de la enfermedad.

Palabras Clave: Endometriosis-etilogía-tasa de nacimientos-amenorrea fisiológica.

Abstract

Since the homo gender origin their anatomy and physiology have not changed much. One of the few functions which has been modified, is the reproductive way or the birth rate. This was of 4.7 children in the pre-history and it is possible that it remained stable during most of the human species evolution (11 million years). Throughout this period, menstruation was not a frequent phenomenon. When women began to apply birth control techniques, the birth rate dropped to the current 2.5 children. It is claimed that this change in the reproductive way is related to the origin of endometriosis.

Endometriosis is a disease of unknown etiology which presents endometrial tissue out of its usual place, i.e. out of the uterine cavity. Basically endometriosis is present in two ways: Adenomyosis or inner endometriosis and pelvic or external endometriosis. Adenomyosis is characterized by ectopic endometrial inside the myometrium. This is a disease with an epidemiology different from pelvic endometriosis, for that reason it is not included in this research, in which pelvic endometriosis will be approached exclusively, characterized by the presence of ectopic endometrial tissue in the ovaries, tubes and peritoneum, recto-vaginal septum and other extra peritoneal areas.

The aim of this research is to look into the prevalence of endometriosis in relation with pregnancy and breast feeding, to assess exposure to menstrual phenomenon and also to evaluate if there is a rate at which menstrual exposure increases endometriosis association.

A study of cases and controls was performed on surgical patients, 136 endometriosis cases and 262 controls. For the diagnosis of endometriosis a surgical or macroscopic criteria was followed. Biopsies were performed on all the patients that were possible, and in those cases which would not mean running unnecessary risks for the anatomic locations endometrial lesion. In this case the

diagnostic criteria were: presence of glands and stroma; presence of glands or stroma; presence of hemosiderophages only.

It was found that the association with endometriosis begins with fewer than 4 births and fewer than 37 months of physiologic amenorrhea and that this association increases as the exposure to menstruation grows. These results are discussed in relation to the retrograde menstruation and the physiopathology of peritoneal implants.

It was concluded that the change in the reproductive way in women is associated with endometriosis when births are fewer than 4 and amenorrhea lasts fewer than 37 months. The anthropological contribution of this research is compatible with the most important theories which deal with the origin of this disease.

The use of this syndrome tool which implies considering fewer than 4 births or fewer than 37 month of physiologic amenorrhea and added to pelvic pain, contributes in the medical practice to the individual diagnosis on the patients, and constitutes a tool to justify, in a reasonable way, the timely use of laparoscopy for the diagnosis of the disease.

Key words: Endometriosis- Etiology -birth rate-physiologic amenorrhea.

INTRODUCCIÓN

La Endometriosis y la reproducción humana tienen amplísimas interrelaciones epidemiológicas en cuanto a las modificaciones y alteraciones que una patología puede causar a una función humana, así como las que una función humana como la reproducción puede causar a una patología como la endometriosis.

Este trabajo científico pretende estudiar de qué modo el cambio experimentado por la reproducción humana, a lo largo de la historia, ha influido sobre la Endometriosis como factor etiológico.

Problema:

El **problema** que justifica esta investigación, es analizar si el cambio en el modo reproductivo y por ende menstrual de la mujer a lo largo de la historia, está vinculado con el origen de la endometriosis.

Hipótesis:

La periodicidad en la presentación de la menstruación en los tiempos actuales, acompañada de la ausencia casi permanente de las condiciones hormonales de los embarazos y lactancias, es un factor etiológico de importancia en el desarrollo de endometriosis en la mujer. La presencia de menstruaciones retrógradas sería solo la consecuencia, de la habitualidad en la presentación de la menstruación.

Tanto la presencia de menstruaciones retrogradas, como los implantes de endometrio en el peritoneo, serían inhibidas por la amenorrea fisiológica y su entorno hormonal.

Objetivos:

El presente trabajo pretende:

1-Investigar la ocurrencia de endometriosis, con relación a la situación de embarazo y lactancia.

2-Evaluar la exposición a la menstruación de manera permanente y reiterada, sin la influencia del entorno hormonal del embarazo y lactancia, como causa suficiente para justificar la aparición de Endometriosis, e integrar las distintas teorías que explican actualmente su etiología, sobre la base de esta hipótesis.

3-Evaluar si existe una magnitud de exposición a la menstruación, a partir de la cuál aumente la asociación con endometriosis.

MARCO TEÓRICO:

Aspectos antropológicos

Origen del hombre

El planteo de los aspectos antropológicos que se desarrollarán a continuación es necesario para comprender un asunto central de este trabajo, que es el del número de hijos que ha parido la mujer a lo largo de la antropogénesis y de la historia, como así también los factores que lo han condicionado. Estos son los intervalos inter genésicos y los métodos anticonceptivos naturales o artificiales utilizados para alcanzar el número de hijos deseados por época, porque todo ello se relaciona con la presencia o ausencia de menstruación y por ende, con la posible vinculación de la misma como factor etiológico o causal de la endometriosis.

El universo se originó hace 15 mil millones de años (- 20 a - 10 millones de años), la tierra se formó hace 5 mil millones. Con el alga azul comenzó la vida hace 3 mil millones de años.¹ La antropogénesis comenzó con los *ramapitecinos* que abandonaron la vida arbórea exclusiva en la sabana africana entre -9 y -16 millones de años atrás y luego progresaron a sus descendientes *Australopithecus africanus*, *Robustus*, *Boisei* y *Afarensis*, según sus distintas subespecies y finalmente sus descendientes, al género *Homo*.²

Cambios ambientales que iniciaron la antropogénesis

La sucesión cronológica de cambios ambientales es la siguiente:

El movimiento o re disposición de los continentes produjo cambios climáticos, glaciaciones y calentamientos sucesivos, con la secuela de desaparición y o reemplazo de una gran parte de la flora y la fauna existente por formas más adecuadas, por el mecanismo de las variaciones de la selección natural.³

Los continentes se originaron por movimientos de las placas tectónicas, lo que generó corrientes marítimas como consecuencia de la inercia entre la rotación de la tierra y el impacto de estas corrientes, en sentido opuesto a la rotación, contra las masas continentales.

La primera glaciación ocurrida hace aproximadamente 30 millones de años en la región austral, se debe a la separación del continente antártico de Sudamérica y su posicionamiento en el polo sur.

Por cuestiones geográficas y geológicas el Mar Ártico permaneció sin congelar. En este contexto llegamos a la glaciación ocurrida hace 2,5 millones de años.

La ascensión del istmo de Panamá, dejó unidas a las dos Américas y provocó una obstrucción a la circulación de corrientes marítimas que por esa región comunicaban al océano Atlántico con el Pacífico. La Corriente del Golfo apareció como consecuencia de ello y este hecho generó una obstrucción a las corrientes marítimas que mantenían las aguas del Mar Ártico templadas y libres de hielo hasta el periodo Eoceno.

En ambas glaciaciones, el agua retardó su circulación por las regiones polares y por ello comenzó a congelarse. En el Polo Norte esto sucedió porque al no poder circular hacia el océano Pacífico por la aparición del istmo panameño, se produce un efecto embudo con la Corriente del Golfo sobre los mares del Norte y Ártico, y se retarda su tránsito congelándolos a mediados del Periodo Pleistoceno, iniciándose así la glaciación de hace 2,5 millones de años.⁴

Este cambio climático, provocó en África una disminución de la superficie de las selvas y un aumento de las sabanas.

Esta es la primera causa del comienzo de las variaciones que, como consecuencia del cambio ambiental, obligaron al *Ramapithecus* y luego al *Australopithecus*, a permanecer casi permanentemente en el suelo e ir prescindiendo de la vida arbórea que hasta ese momento practicaba. La ausencia de árboles por el cambio climático africano, dejó a estos homínidos sin comida y sin el amparo defensivo que les permitía trepar a los mismos, y por ende comenzaron a organizarse en hordas, quizás utilizando al principio un rudimentario lenguaje de señas y sonidos, para luego progresar y comenzar la fabricación de utensillos, todo ello generando una expansión de su cerebro. Aquí aparece el género *Homo*. Las denominaciones han ido cambiando según los autores y las épocas. La secuencia comienza con *Homo erectus*, *Homo rudolfensis*, *Homo ergáster*, o con *Homo hábilis* aunque a este último se considera una subespecie que no desemboca en el hombre y se extingue. Luego aparece *Homo neanderthalensis*, (también especie colateral y coetánea con *Homo sapiens* que se extingue) y finalmente *Homo sapiens cro-magnon* y *Homo sapiens sapiens*, el hombre moderno. ^{2, 5-6}

Se destaca en esta evolución, lo poco que el hombre ha cambiado física y fisiológicamente desde el cuello hacia abajo, que es donde se sitúa el aparato reproductor femenino. Desde el primer homínido, el *Ramapithecus*, hasta la actualidad, los principales cambios que han ocurrido a lo largo de la antropogénesis han sucedido en el cráneo y el cerebro, y también en las funciones neurológicas centrales.

Para ilustrar este punto puede observarse que *Australopithecus afarencis*, cuyos restos descubiertos en el Afar se remontan a -3 millones de años, es un tipo de homínido con un cuerpo muy moderno y un cráneo muy antiguo. Esto sucede porque el crecimiento cerebral se inició aproximadamente hace 2,5 millones de años y este homínido presentaba en sus pies signos de haber practicado la posición erecta o marcha erguida desde al menos un millón de años antes. ⁷

Las últimas mutaciones que ha sufrido la especie son aquellas que sobrevinieron a la marcha erguida o bi pedestrismo, especialmente las modificaciones que esta postura produjo en la pelvis fueron achicando sus diámetros y dificultando el parto. Como consecuencia de lo anterior, se seleccionó natural y positivamente la disminución de la duración de los embarazos y el adelanto de los nacimientos en los homínidos. Esta mutación, que se denominó atriacidad,⁸ fue anterior al aumento del volumen cerebral o de la capacidad craneal, y produjo el acortamiento del periodo de embarazo con el resultado del nacimiento de una cría inmadura o incompleta, que requiere de muchos más cuidados de la madre que en las otras especies. Todo esto se acrecienta cuando se agrega el aumento de volumen cerebral como consecuencia del desarrollo de nuevas habilidades, lo que llega a producir crías con sólo el 23% del peso cerebral total al nacer.⁹

El cerebro humano, en el primer año de vida, alcanza el 50% del peso del adulto¹⁰. Al mismo tiempo, durante el 1er año de vida, el resto del cuerpo permanece casi fetal. Luego el cerebro abandona la etapa de crecimiento I o rápida, pasa a la etapa II o de crecimiento lento y sigue creciendo hasta completar el 100% del tamaño y peso cerebral a la edad adulta. El resto del organismo tiene un crecimiento del 800% desde el primer año de vida hasta la edad adulta. Este es el motivo de la gran inmadurez con la que nace el ser humano, y se explica por la mutación señalada anteriormente, que modificó la duración inicial de la gestación (acortándola), por el achicamiento de la pelvis ocasionado por el bi pedestrismo.⁸ La mujer para dar a luz una cría madura, debiera tener un embarazo de 21 meses de duración, por ello los seres humanos tenemos necesariamente un nacimiento prematuro.¹¹⁻¹² No obstante, la selección natural ha actuado mejorando algo la estrechez de la pelvis humana después del bi pedestrismo.¹³

El prolongado período de inmadurez característico sólo de los homínidos y de los seres humanos, genera un sin número de otras consecuencias, que son determinantes de hechos como la división sexual del trabajo y la formación de parejas por apareamiento afectivo, es decir, el apareamiento semipermanente por

razones afectivas entre el hombre y la mujer, sin la violencia de la lucha entre machos por esa hembra como marcaría la selección natural. ¹⁴

Por el mismo motivo que ocasionó la modificación pelviana que causaba mayor morbi-mortalidad en los partos de las hembras de más edad, se seleccionó positivamente un adelanto en la edad de la menopausia. Pero en la sociedad actual, como consecuencia de la mejora en las condiciones biológicas y la prolongación de la vida, la mujer ha perdido el beneficio de la acción de los estrógenos durante el último tercio de la duración de su vida, lo que quizás no sea posible de modificar ya que no es visible a los ojos de la evolución ⁸.

El grupo de mutaciones que ocasionó el crecimiento o expansión cerebral, es de gran importancia porque se origina en la cultura. Fundamentalmente esta expansión comenzó en las áreas del lenguaje de Broca y de Wernicke, y en la región frontal o áreas del pensamiento, como se puede deducir de los cambios analizados en impresiones cerebrales de los cráneos de homínidos y humanos en distintos estadios de su evolución, y son la esencia de la transformación humana.

3,5

El hombre tiene dos memorias, una biológica contenida en el ADN de los cromosomas de cada una de sus células, y otra cultural.¹³ La memoria cultural permite la transmisión de los conocimientos y es mucho más rápida y dinámica que la memoria genética. Esta capacidad le permitió al ser humano o a la progenie homínida, ser mucho más eficaz que el resto de las especies que transmitieron sus avances biológicos solo por la evolución ³.

Desde el punto de vista genético o desde la memoria genética, hoy los hombres están igual que cuando eran cazadores recolectores. No han tenido tiempo biológico suficiente para generar cambios genéticos. Sin embargo, la memoria cultural, basada en la transmisión de conocimientos, ha permitido avances fundamentales como la escritura jeroglífica (-9000) ¹⁵, la escritura alfabética (-

3000), la creación de la imprenta (-500), la aparición de la telecomunicación y la informática (-25)¹³

La reproducción en la mujer prehistórica

Al analizar en esta tesis toda información disponible vinculada al número de hijos por mujer desde el primer homínido hasta la actualidad, se pretendió tener el conocimiento de la amenorrea gestacional total que podría ser considerada normal para la especie humana. Así mismo, al analizar toda la información encontrada sobre la lactancia en igual periodo, se trató de valorar la amenorrea por lactancia total y con el conocimiento de ambas amenorreas se trató de estimar con qué frecuencia se presentaba la menstruación en la mujer a lo largo de la historia. Además, se consideró al *modo reproductivo* como el número de nacimientos a término o número de hijos por mujer, es decir, como sinónimo de tasa de fertilidad.

Datos demográficos de la Edad de Piedra correspondientes al periodo Neolítico superior, obtenidos de enterramientos en Grecia, muestran que el promedio de vida era de 28 años, y la cantidad de nacimientos promedio por mujer era de 5 (4,7). En la Edad de Bronce, cuando la mujer era más fértil, fue de 8 nacimientos promedio y la media de la duración de la vida se alargaba a 34-36 años. El periodo fértil se extendía entre la menarca a los 17 años y los 28 o 34 años. Debe recordarse que durante la edad de piedra, la población se mantuvo estable, a pesar de la multiparidad, por una alta mortalidad infantil, lo que hacía que solo llegaran a la edad reproductiva 2,1 hijos promedio por mujer. ^{9,16-17-18--19}

En un enterramiento del período neolítico chino, se encontraron 428 esqueletos, 137 tenían entre 22 y 35 años, 203 tenían entre 36 y 55 años y 78 más de 56 años. El 36,7% de las mujeres falleció antes de los 35 años, mientras que en el mismo rango etáreo sólo lo hizo el 28,7% de los hombres. Esto es consecuencia de la alta mortalidad por causa obstétrica. De las mujeres que sobrevivieron, 23,7% vivieron más de los 56 años frente a sólo el 14,3% de los hombres. En el

período neolítico chino hubo una gran victoria de la vida, y esto se debió posiblemente a una división sexual del trabajo. ²⁰

Lo anterior permite comprender las Venus Aurinascienses o esteatopígicas, las llamadas Venus gordas, que son las primeras estatuillas de la humanidad. Son parte de un culto a la fertilidad y veneran a las grandes y obesas matronas, que han sobrevivido a los partos, que tienen 7-8 hijos promedio en el neolítico, en el inicio de la agricultura y la vida sedentaria, y que son el verdadero despegue en el crecimiento poblacional humano.²¹ Entre ellas, la Venus de Lespuge (Fig.1) consiste en una la estatuilla de marfil de mamut de 14,7cm, que corresponde al periodo anterior al Salustrense y fue extraída del yacimiento Excavaciones Saint-Périer, en Francia. Esta Venus, presenta también el primer testimonio de vestido femenino, ya que se observa un faldellín solamente en la parte dorsal del cuerpo, que oculta la parte inferior de los glúteos. ²²



Figura 1: Venus de Lespuge (Vista Dorsal). Museo del Hombre. (Paris).

Merecen mencionarse también, por iguales motivos, a la Venus de Willendorf que se encuentra en el Museo de Historia Natural de Viena ²¹ (Fig. 2-4), y a la Venus de Laussel del Museo de Bordeaux, Francia²² (Fig. 5)



Figura 2: Venus de Willendorf. Museo de Historia Natural de Viena.²³



Figura 3: Venus de Willendorf. Museo de Historia Natural de Viena.²⁴



Figura 4: Venus de Willendorf. Museo de Historia Natural de Viena.²⁵



Figura 5. Venus de Laussel. Bajorelieve probablemente inter Graveto-solutrence . 44 cm.
Excavaciones de Lalanne, Museo de Burdeos. Francia.²²

Estas Venus son de vital importancia para la comprensión de los objetivos de esta tesis. Las Venus neolíticas, documentan con precisión que la normalidad o habitualidad reproductiva de nuestra especie durante todo ese largo período de tiempo, estaba representada por estas matronas obesas y múltiparas en las que la menstruación era un hecho esporádico.

La mujer ha cambiado su modo reproductivo, ya que con el conocimiento empírico de su propia reproducción, ha ido observando cuáles de las actividades que realizaba, posponían sus embarazos¹⁸. Es así como el primer método anticonceptivo usado por la mujer en su evolución histórica es la lactancia.²⁶ La función fisiológica contraceptiva de la lactancia, estaba presente en ella desde su origen, pero era desconocida por la propia mujer hasta que con la observación, toma conciencia de ello y comienza a prolongar esos intervalos de natural contracepción, para transformarla en el primer método de anticoncepción voluntaria.

En la naturaleza, el ser humano es el único ser que requiere un periodo tan largo de cuidados luego de nacer, por lo que la lactancia, además del amamantamiento de su progenie, tenía como función que la mujer no se embarazara demasiado pronto luego de su último parto, debido a la amenorrea o ausencia de menstruación que produce.

Lo anterior se deduce de numerosos estudios antropológicos que muestran que las mujeres mediante la lactancia, evitaban el embarazo durante 3 años, que era la edad de su hijo cuando ya podía deambular, abandonar sus brazos y acompañarla en sus cortas travesías de recolección de alimentos, con lo cual se transformaba en un nuevo trabajador para esa comunidad²⁴⁻²⁷ y por ello, era el momento óptimo para volver a concretar un nuevo embarazo.

Es importante mencionar aquí, que la mujer aprendió que con la lactancia evitaba una nueva gestación, antes de saber que el origen del embarazo era la actividad sexual.²⁵ Algunos pueblos primitivos como los nativos de las islas Trobiand no relacionaban la concepción con la actividad sexual.²⁸

La estructura de las familias primitivas que eran consanguíneas (uniones entre hermanos o primos), a lo que le siguió la punalúa (grupo de hermanos se unen con grupo de hermanas) junto con el hecho de que ambos tipos de familia no tenían cohabitación exclusiva, y el hábito de prestar la mujer a visitantes o miembros de otras tribus, denotan el desconocimiento de que las relaciones sexuales generaban los embarazos.²⁹

El período fértil de la mujer comenzaba a los 16 años y la muerte ocurría alrededor de los 28 años, por lo que la duración del mismo era de 12 años. El número de nacimientos dependía de la incidencia de esterilidad, de los abortos y del espaciamiento de los nacimientos. El intervalo entre nacimientos en las sociedades que no practicaban el control de la natalidad, dependía principalmente de la lactancia y de los abortos espontáneos. Por otro lado, la alta prevalencia de esterilidad en los pueblos primitivos se debió a la presencia de enfermedades endémicas, como las enfermedades venéreas y la malaria.³⁰ Se considera, además, que el continuo movimiento de los pueblos nómades cazadores - recolectores, puede haber contribuido a una tasa de abortos espontáneos alta.³¹

Así, el concepto actual del crecimiento de la población prehistórica es que la misma no crecía de manera ilimitada sino que estaba limitada por las enfermedades, y no debe pensarse que la limitación de este crecimiento se debía solamente a los abortos y al infanticidio.³²

Es importante ahora reflexionar sobre cómo incidían, en los tiempos primitivos o prehistóricos, los embarazos y las lactancias sobre la exposición a la menstruación.

Según los datos de la paleo demografía, cuando Ángel se refiere a poblaciones menos fértiles con 5 nacimientos de promedio (neolítico tardío), se refiere a poblaciones menos saludables por la prevalencia de algunas endemias, con un promedio de vida de 30 años. Cuando habla de mujeres o poblaciones más fértiles, con 8 nacimientos promedio (edad de Bronce), algunos parámetros de salud han mejorado y su promedio de vida era de 36 años.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

En cualquiera de los casos, si se multiplica el número de nacimientos, por ejemplo 8, por el número de meses de amenorrea, nos da 72 meses; y si consideramos 5 nacimientos, resultan 45 meses no expuestos a menstruación. Esta sería la amenorrea gestacional estimada según los trabajos de Ángel. Al estudiar los registros de las lactancias en diversos pueblos primitivos, se pudo elaborar la Tabla 1, donde se muestran datos de la bibliografía sobre periodos de lactancia.

Tabla 1: Lactancias en distintos pueblos primitivos.

(Elaborada por el autor)

Pueblo-Lugar	Lactancia en años
Esquimales del Polo Norte	5 años o más. ³³
Haidos de la Columbia Británica	2 años o más. ³⁴
Aztecas de México	3 años o más. ³⁵
Incas del Perú	2 años. ³⁶
Witotos Norte de Amazonas	2 o 3 años. ³⁷
Hotentotes África Sudoccidental	3-4 años. ³⁸
Ganda de Uganda	2 años. ³⁹
Dahomey África Sudoccidental	2 años. ⁴⁰
Camayura Amazonas	3-4 años. ⁴¹
Kayapó Amazonas	4-5 años. ⁴²
Sirono Amazonas	3 años. ⁴³
Waiwai Amazonas	3 años. ⁴⁴
Homo heidelbergensis. Atapuerca. España	3-4 años. ⁴⁵

Si se considera un periodo de lactancia promedio de 3 años, y se traslada a meses de amenorrea por lactancia, resultan 36 meses por hijo. Si tomamos promedio de vida fértil desde los 17 a los 28 años⁹⁻¹⁶⁻¹⁷, son 11 años promedio de vida fértil en la edad de piedra, o sea son 132 meses. Tomando solo 5 nacimientos por 9 meses de embarazo, son 45 meses de amenorrea gestacional, sumado a

180 meses de amenorrea por lactancia (36 meses multiplicados por 5 nacimientos), se tiene un total de 225 meses de amenorrea fisiológica solo con 5 nacimientos y sus lactancias. Esto sugiere que las menstruaciones eran fenómenos muy poco frecuentes. Este es un cálculo aproximado, ya que en la edad de bronce el promedio de vida se alarga en la mujer a 34-36 años, y el aumento en el número de hijos hace que prácticamente toda su vida reproductiva se encuentre en situación de amenorrea.

Se podrá argumentar, que las lactancias no siempre generan un periodo de amenorrea de la misma duración, pero eso ocurre así en la actualidad porque se dispone de alimentos o lácteos modificados, sustitutos de la lactancia. En los tiempos primitivos, la lactancia era muy intensa (porque era el único alimento de los bebés y niños pequeños), con alto número de mamadas por día y prolongada en el tiempo. Por ende, era capaz de provocar una amenorrea prolongada⁴⁶. Si la misma era insuficiente y el neonato o lactante moría, se iniciaba un nuevo embarazo con la consiguiente amenorrea, por falta de mecanismos de anticoncepción antes mencionada.

En un trabajo reciente del autor, se compara la duración total de la lactancia en tiempos actuales, encontrando una media de 29,75 meses, cifra que es evidentemente inferior a la de los pueblos primitivos mencionados en la bibliografía, cuya media era de 300 meses.⁴⁷

Este es el cuadro de normalidad o habitualidad primitiva, en el que la menstruación tenía una presentación esporádica y poco habitual. Debe considerarse también, que esta era la situación reproductiva y de lactancia habitual, que se presentó durante un periodo de tiempo muy largo, desde hace -9 a-14 millones de años, hasta nuestro homo sapiens-sapiens de hace 12000 años, como lo muestran los trabajos de Ángel,¹⁶⁻¹⁷ sobre enterramientos en la edad de bronce tardía en Grecia, donde llegaron por esa época los primeros inmigrantes asiáticos posiblemente hablando ya el indoeuropeo.⁴⁸

El Cambio en el Modo Reproductivo de la mujer

El conocimiento de la lactancia como contraceptivo, perfeccionado con el de la sexualidad como origen de vida mediante la evolución sociológica de la institución familiar, inicia el cambio de modo reproductivo en la mujer.²⁷

Aún en poblaciones primitivas se ejerció algún tipo de anticoncepción como el infanticidio, los abortos, u otras medidas de control poblacional como tabúes, que restringían las relaciones sexuales, o normativas sociales como las venganzas o las guerras, que aumentaban la mortalidad en la población masculina en etapa reproductiva, pero estas normas no se presentaban cuando existían abundancia de alimentos y bienes, o situaciones similares que permitieran el pasaje de poblaciones nómades a sedentarias.^{49-50.}

Es así, que el más importante despegue del crecimiento poblacional de la humanidad, se inicia en el Neolítico o Edad de bronce, cuando la mujer alcanza los 8 nacimientos promedio. Aquí el promedio de vida se alarga a 34-36 años, y el periodo fértil se extendía entre la menarca a los 17 años y los 34 o 36 años.^{9,16-17-}

18-19

A partir de este momento, la mujer comienza a usar todas las técnicas anticonceptivas que la memoria cultural le va incorporando, y va disminuyendo la tasa de fertilidad, de acuerdo con los recursos económicos de que dispone para criar a sus hijos, o de acuerdo al tamaño de familia que el sucesivo mejoramiento de los niveles de salud va permitiendo, con el constante mejoramiento de las tasas de mortalidad infantil.

Hasta el siglo XVIII el número de hijos por mujer se mantuvo bastante estable en 4-5 nacimientos. En las sociedades desarrolladas del siglo XX ha bajado a 2,5 nacimientos por mujer. Según algunos autores si cayera por debajo de 2,10 por la

masculinidad de los nacimientos sería el nivel límite por debajo del cuál podría llegarse a la desaparición de la especie, porque la esterilidad no es hereditaria.⁵¹

Definiciones y consideraciones sobre la Endometriosis

En el año 1922, Sampson publica, en el American Journal of Obstetric and Gynecology, el primer trabajo donde se menciona y describe a la Endometriosis como tal (Fig. 6).⁵² En este trabajo, que es histórico, se sintetiza y unifica varias menciones previas, que desde mediados del siglo XIX diversos autores habían hecho sobre la enfermedad⁵³.

Se define a la endometriosis, como la presencia de tejido endometrial (Glándulas y Estroma) fuera del útero (Fig. 7 al 15), que ocurre en mujeres en edad

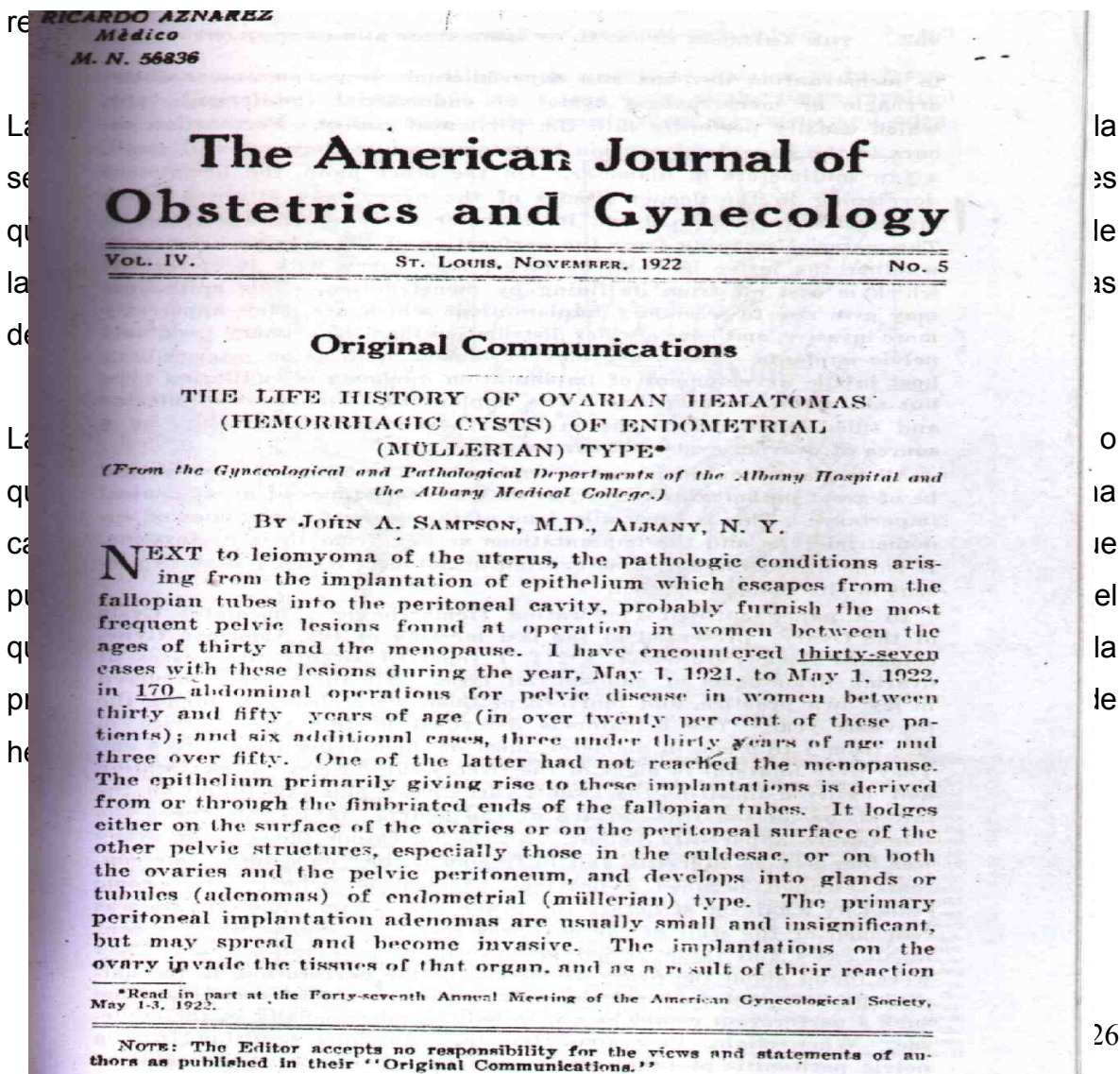


Figura 6: Copia del primer trabajo de Sampson sobre Endometriosis, en el AJOG IV
(5):.451-512; 1922. ⁵⁰

Es frecuente también encontrar cuadros adherenciales que involucran a los órganos pelvianos y al intestino delgado o grueso, motivada por sucesivas rupturas de los quistes endometriósicos o por la proliferación y sangrado cíclico de los focos.

Estas alteraciones anatómicas y fisiopatológicas de la endometriosis son las responsables de su semiología clásica consistente en algomenorrea progresiva,

cuadros dolorosos pelvianos y sacros intermitentes, distensión abdominal y esterilidad.⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴

El tejido endometrial localizado dentro del miometrio, se denomina adenomiosis (Fig. 16). Esta patología tiene una epidemiología distinta a la endometriosis: se presenta en un 90% en multíparas y un 80% de los casos ocurre en la década de los 40 o 50 años.⁵⁴

Debe aclararse también, que el término adenomiosis usado para designar la Endometriosis del tabique recto vaginal por Jacques Donnez,⁵⁵ y el mecanismo patogénico propuesto para la misma, no es compartido por otros autores ni por el autor de este trabajo. Por ello, al igual que en casi toda la bibliografía citada, se empleará el término Endometriosis para designar a la Endometriosis pelviana, peritoneal, ovárica, del tabique recto vaginal y extraperitoneal; es decir, con el alcance de la antigua definición de endometriosis externa de la clasificación de Philipp y Huber. Por ende, se excluye de este trabajo a la Adenomiosis o endometriosis interna o uterina, ya que se la considera como una enfermedad de epidemiología e incidencia etárea distinta. La clasificación mencionada consideraba interna cuando el foco endometriósico tenía continuidad con el endometrio normal y externa cuando no la tenía.⁵⁶⁻⁵³⁻⁵⁷

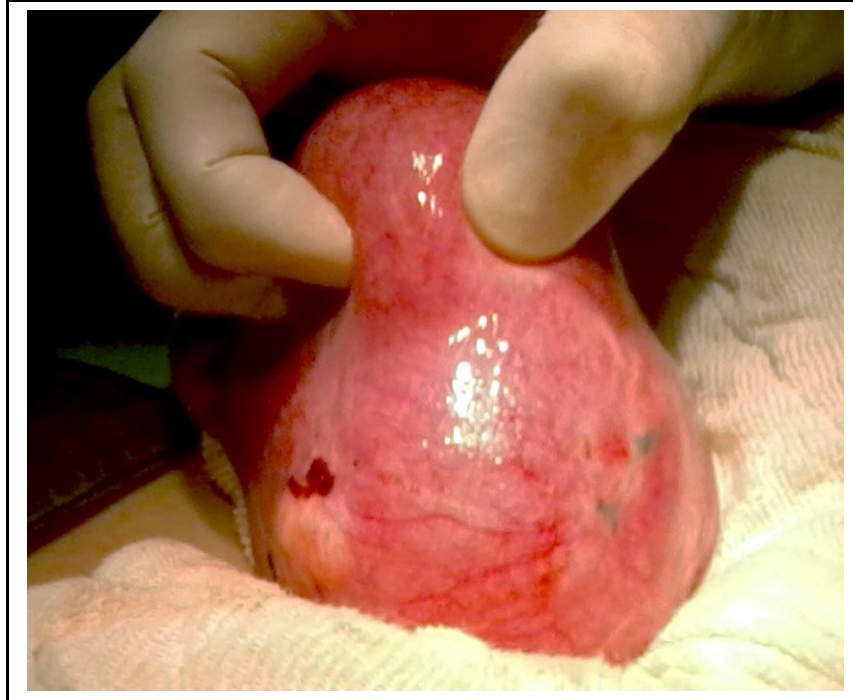


Figura 7: Endometriosis en serosa uterina en sus dos formas, roja y azul. (Foto del Autor).

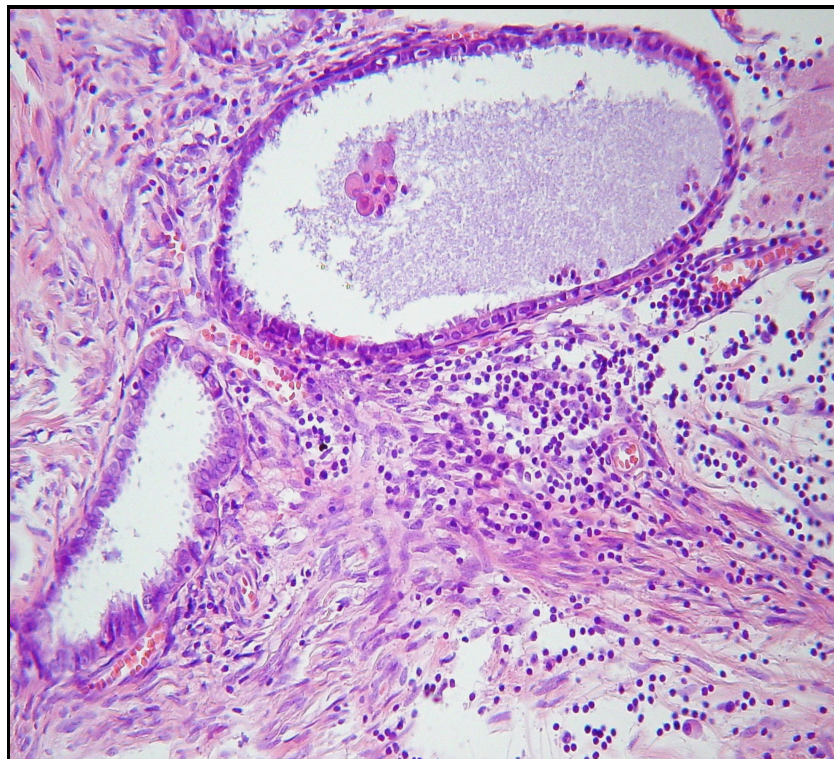


Figura 8: Endometriosis tubárica con 3 criterios HE200x. (Foto gentileza del Prof. Dr. Hugo Japaze y Dra Alba Gomez).

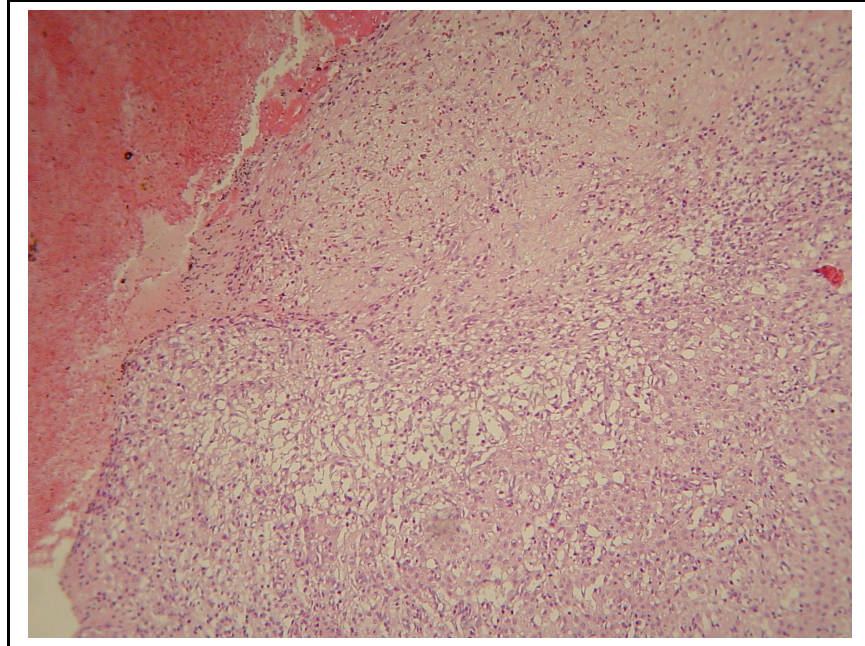


Figura 9: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 100x. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

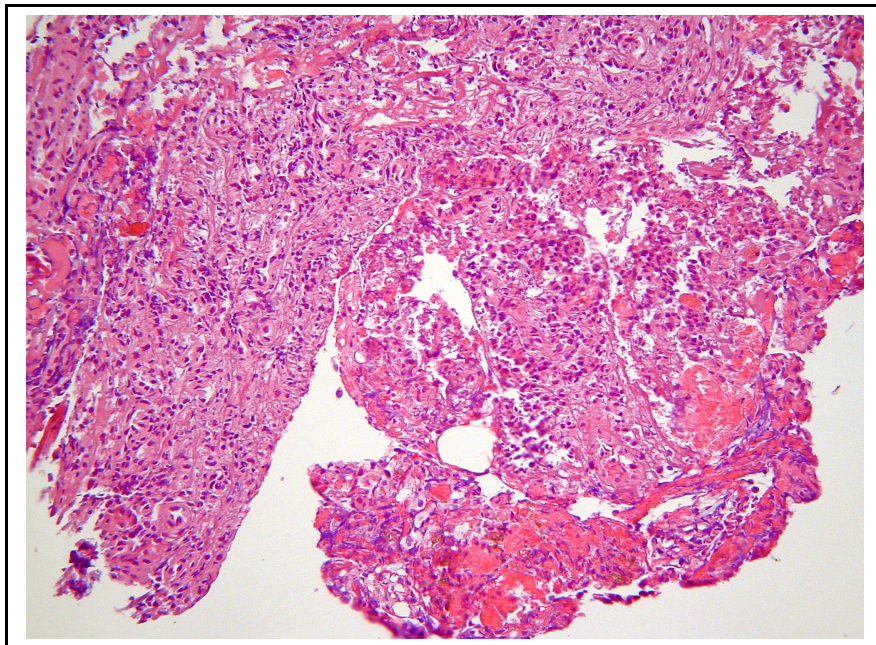


Figura 10: Disgregación menstrual. Endometriosis ovárica HE 100X. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

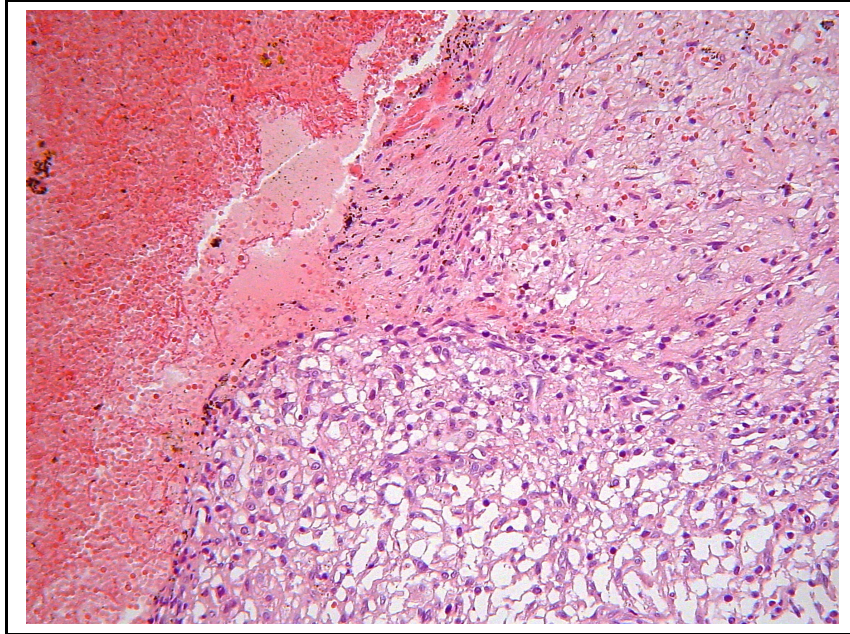


Figura 11: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 200x (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa)

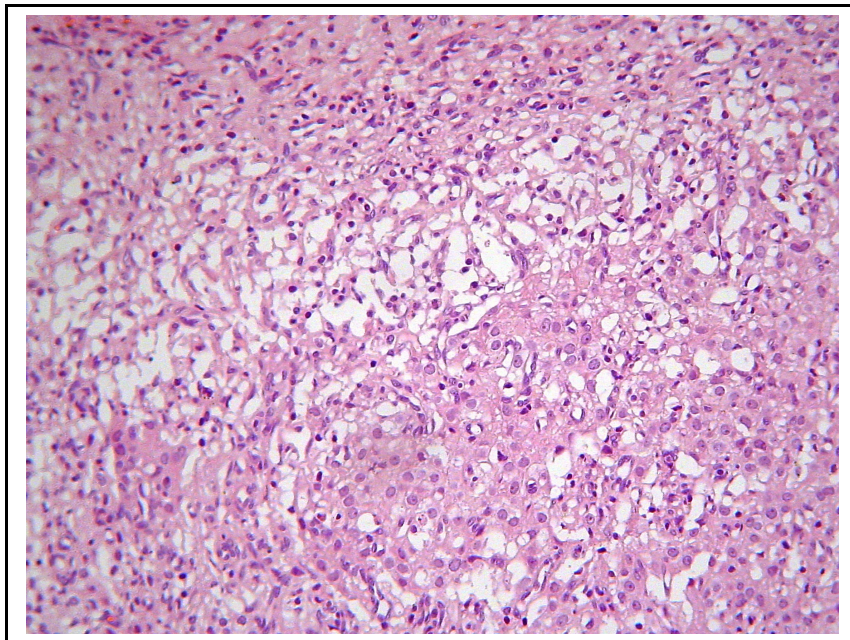


Figura 12: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 200x. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

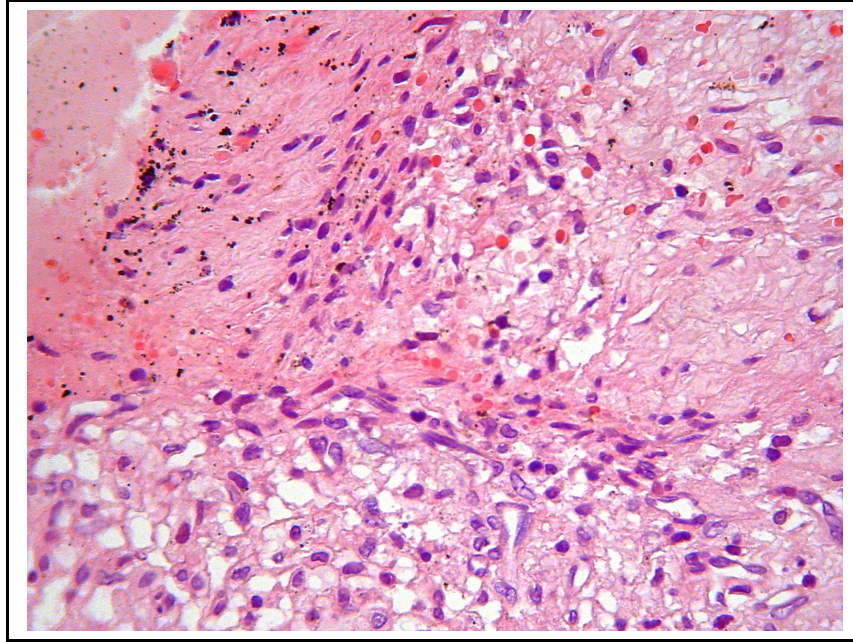


Figura 13: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 200x. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

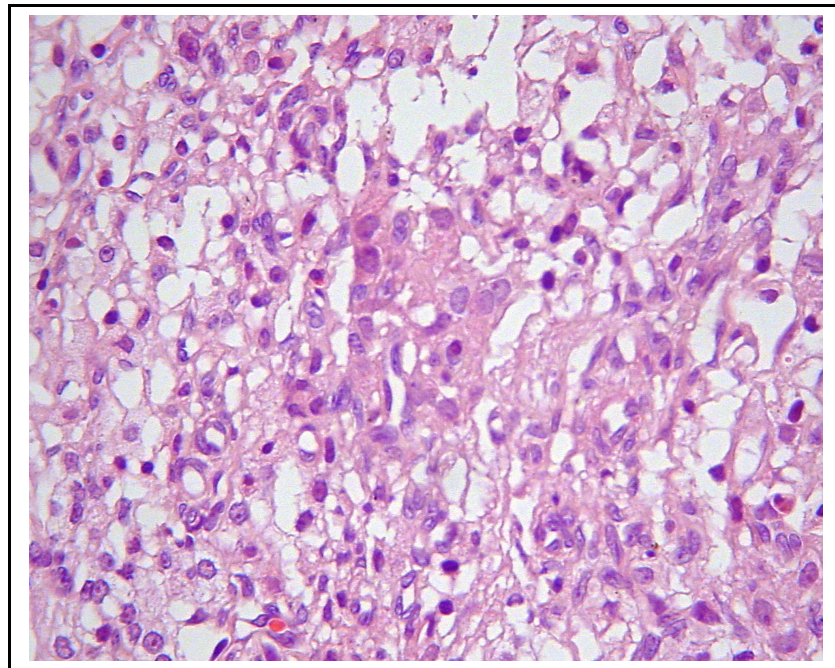


Figura 14: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 400x. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze. Dra. Alba Gomez, Dra. Elena Ochoa).

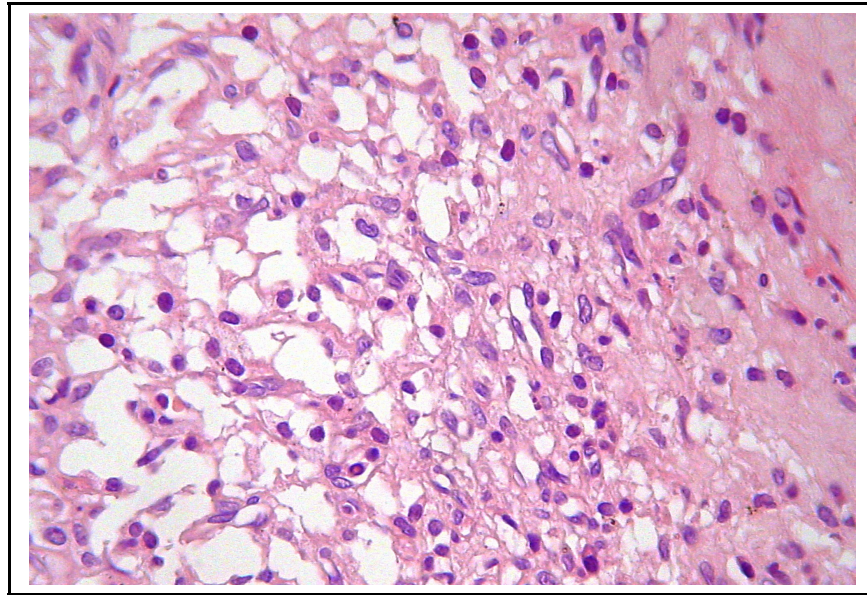


Figura 15: Disgregación menstrual en reparación. Endometriosis ovárica HE 400x. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze, Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

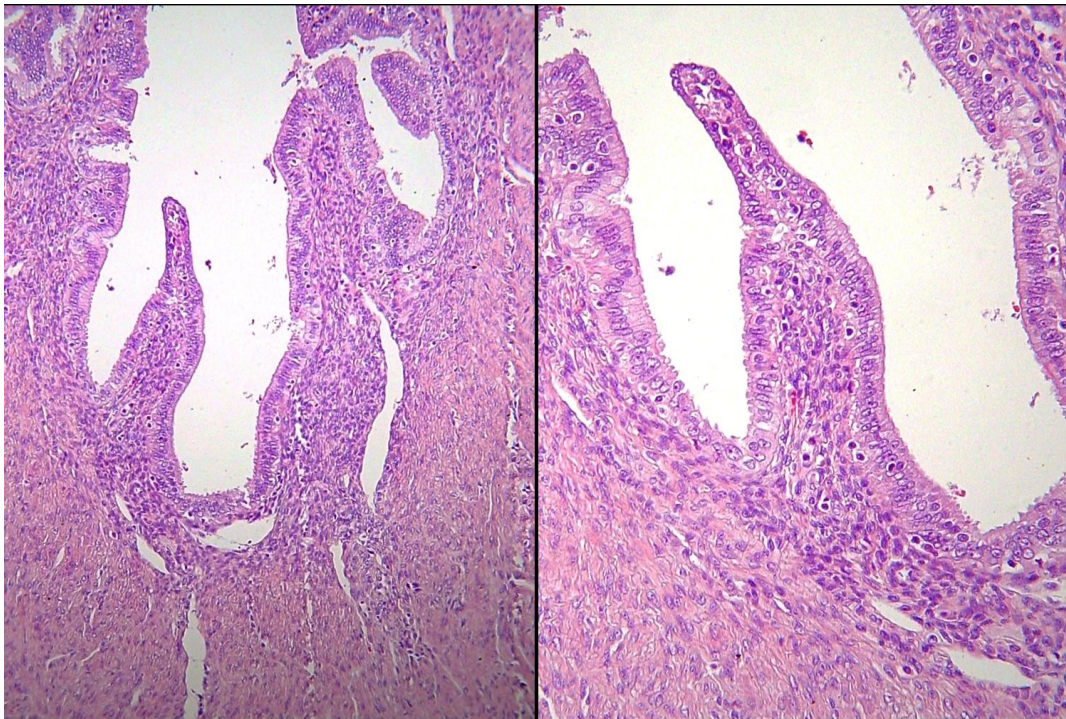


Figura 16: Corte histológico de Adenomiosis. (Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze, Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa).

Teorías etiológicas de la endometriosis

Menstruación retrógrada

Sampson plantea como causa de la endometriosis a la menstruación retrógrada originada en el reflujo de sangre menstrual a través de las trompas. En los últimos años se ha comprobado que el fenómeno de la menstruación retrógrada puede considerarse casi normal o habitual, ya que ha sido comprobado casi en el 90% de mujeres estudiadas por varios autores, principalmente D'Hooghe y colaboradores.

50,58-59

Diseminación linfática o sanguínea

La evidencia muestra también que es posible esta vía de diseminación soportada en especial por la existencia de lesiones en sitios inusuales como perineo, pulmones, ombligo etc., y también por la comprobación de la presencia de embolizaciones linfáticas o vasculares, en especímenes de biopsia, tanto de endometrio normal como carcinomatoso. ⁵²⁻⁵⁴

Metaplasia celómica

Esta teoría sugiere que el peritoneo es un tejido pluripotencial y que, al igual que el endometrio y los túbulos de Müller, (de donde se originan los genitales internos), se origina en el epitelio celómico; por ende, puede ocurrir en el peritoneo una metaplasia que explique el origen de la endometriosis ovárica y de otras localizaciones peritoneales. Esta teoría es atractiva en casos de ausencia de menstruación como en la pre menarca, la post menopausia, y en varones orquiectomizados en tratamiento estrogénico por carcinoma prostático, pero la ausencia de endometriosis en otros tejidos derivados del epitelio celómico, atenta contra esta teoría. ⁵²

En un trabajo argentino reciente, se fortalece esta teoría, dado que se investigó en especímenes de necropsias útero ováricas de fetos y neonatos, de monos y

humanos, y mujeres adultas con y sin endometriosis. Se encontró la presencia de células endometriales en ovarios, en ligamento útero ovárico y en miometrio cercano al lumen uterino, próximas a folículos primordiales en los mismos tejidos. Esto sugiere una función stem de las células, a partir de los folículos primordiales fetales, que migrarían a través del ligamento útero ovárico, generando estructuras ováricas y uterinas. ⁶⁰

Teoría Inductiva

Esta teoría plantea que factores hormonales, biológicos, o ambientales, pueden promover la diferenciación de células indiferenciadas en células endometriales. Estas sustancias pueden ser: exógenas, secretadas por el endometrio, o tóxicos. Estudios in Vitro, han mostrado la posibilidad de que la acción estrogénica sobre el epitelio de la superficie ovárica, puede desarrollar endometriosis.

Aunque se han identificado muchos factores que pueden causar la transformación endometriósica, el hecho de que algunas mujeres desarrollen la enfermedad y otras no, muestra que la etiología de la enfermedad ha sido insuficientemente estudiada. Esta teoría en el fondo es similar a la de la metaplasia celómica. ⁶¹

Dependencia hormonal

El único factor que ha sido definitivamente establecido como causante de Endometriosis, es el hormonal, específicamente los estrógenos. ⁵²

El aporte antropológico planteado en esta tesis desde el punto de vista etiológico pretende, apoyándose en este último punto, dar un marco integrador de las teorías etiológicas planteadas.

La enfermedad se considera de etiología aún desconocida en la actualidad, ya que por la menstruación retrograda no se explican algunas localizaciones de la endometriosis a distancia. ⁵⁰ No obstante, hay innumerables investigaciones que

apoyan y explican los mecanismos de implantación de la teoría de la menstruación retrograda y los factores inmunológicos involucrados en el mismo. ⁵⁷⁻⁵⁹⁻⁶²

A pesar de la lógica que llevan implícitas cada una de las teorías esbozadas, en especial la de la menstruación retrograda, no hay una visión general e integradora de todas, que cree un sustento mutuo para cada una de ellas.

La prevalencia de Endometriosis en la población de mujeres estériles, es de un 20 a un 40%. Augé informa 42,2 %. La prevalencia de endometriosis está aumentada en mujeres con pocos embarazos, pero puede variar entre el 2 y el 70%, dependiendo del criterio diagnóstico y la población estudiada; se presenta en un 20-30% en sub fértiles y entre un 40-60% en pacientes con dismenorrea. ⁶³⁻⁶⁴. En pacientes con dismenorrea se informa una prevalencia de endometriosis de hasta 69,6%. ⁶⁵⁻⁶⁶

Además de lo anterior, existe evidencia de aumento de incidencia de endometriosis en monos babones en cautiverio y privados de su hábitat habitual, y también se observa el aumento de incidencia con el transcurso del tiempo en cautiverio. ⁵⁶⁻⁶⁷

Se ha informado que la menstruación retrograda, se presenta entre el 76-95% de la población actual, y se ha especulado que la baja prevalencia de endometriosis ante este hecho, se debería a factores asociados que determinarían una susceptibilidad especial. ⁵⁹

Factores Genéticos

Con respecto a los factores genéticos vinculados a la etiología de la endometriosis, desde que la historia familiar es un factor de riesgo, no se ha observado un patrón mendeliano y se interpreta que podría tratarse de una herencia poli génica de tipo multifactorial ⁶¹⁻⁶⁸. Su importancia radica en que, como existen epidemiológicamente algunos factores fenotípicos, como estatura más

elevada, menarca temprana, ciclos cortos, menstruaciones dolorosas y fertilidad baja, sería de importancia para algunos autores encontrar un fenotipo endometriósico, que podría correlacionarse con la identificación de nuevos marcadores genéticos y un genotipo particular, responsable o relacionado con la Endometriosis. ⁶⁶⁻⁶¹

Breve Justificación

Se ha enfatizado sobre la necesidad de nuevos trabajos, de casos y controles y de cohortes, bien diseñados para: contrastar las distintas teorías relacionadas con la patogénesis de la endometriosis, establecer la precisa relación entre las alteraciones reproductivas y la endometriosis, identificar factores genéticos específicos y establecer riesgos a largo plazo. ⁶⁶ El presente trabajo busca cumplir acabadamente con la segunda de las cuatro necesidades de investigación planteados, es decir, establecer la relación entre reproducción y endometriosis.

Se considera que la etiología de la Endometriosis no debe buscarse solamente en mecanismos que permitan la implantación de células endometriales en sitios ectópicos, como la menstruación retrograda, la metaplasia celómica, las “stem cels” y en los innumerables mecanismos físicos, químicos e inmunológicos, o factores que aumenten la susceptibilidad, sino en la presencia misma de la propia menstruación, como hecho poco habitual o poco frecuente para la especie, y en la ausencia del entorno hormonal de embarazo y lactancia, que inhibiría la endometriosis generada por los mecanismos etiológicos mencionados.

Se decidió realizar este estudio en la provincia de Santiago del Estero, ya que en su área urbana, se presentan las mismas características de la población mundial actual, en cuanto al uso de anticonceptivos y baja tasa de fertilidad. Sin embargo, en su área rural, se registran una alta pobreza y un alto índice de analfabetismo, lo que impide el conocimiento y uso de medidas anticonceptivas eficaces. Por otro lado, las tasas de mortalidad y morbilidad han sido mejoradas, al igual que en

otros países latinoamericanos, por el uso de medidas de protección específica como las vacunas y tratamientos antibióticos, proporcionados por los sistemas públicos de salud. Esto ha dado como resultado que la tasa de fertilidad de esta población sea una de las más altas de la especie humana, al igual que la mayoría de las poblaciones subdesarrolladas actuales.⁶⁹ La observación de esta situación sugirió la posibilidad de que la población era similar a la descrita por la bibliografía como poblaciones primitivas, prehistóricas o con un modo reproductivo similar al de la mujer primitiva.¹⁶⁻¹⁷ En ese caso, se contaría con la posibilidad de acceder a una población y a muestras seleccionadas de la misma, que puedan considerarse grupo caso y grupo control para el estudio de la Endometriosis y su relación con la exposición a la menstruación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Investigación:

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. Este es un diseño idóneo para el estudio de la endometriosis según varios autores, por las características de baja incidencia de la enfermedad, y por la dificultad de su diagnóstico. ⁶⁴

Población:

La población estudiada corresponde a las mujeres que figuraban en el registro de pacientes del consultorio externo de Ginecología del Sanatorio Norte, ubicado en la ciudad de Santiago del Estero, capital de la provincia del mismo nombre. Desde el 1 de mayo de 1984 al 18 de junio de 2010 se registraron 8359 pacientes.

Grupos estudiados:

Se seleccionaron dos muestras de pacientes de la población mencionada, las que formaron 2 grupos: el grupo de los casos y el de los controles.

Casos: 136 pacientes con diagnóstico de Endometriosis. Se seleccionaron a todas las pacientes, de cualquier edad, diagnosticadas con Endometriosis mediante cirugía pelviana, que hubieran sido intervenidas quirúrgicamente solo por el autor como cirujano, y únicamente las operaciones que permitieran confirmar o descartar la presencia de Endometriosis mediante la observación de la misma.

Se estableció como criterio diagnóstico de Endometriosis, al criterio quirúrgico o macroscópico. También se realizó estudio histopatológico en todas las pacientes que fue posible, en las cuales la biopsia no les provocara un riesgo innecesario por la ubicación anatómica del foco. Por ello los criterios de diagnóstico utilizados fueron:

1. Visualización macroscópica de las siguientes lesiones de Endometriosis:
Endometriomas (quiste ovárico con contenido hemático oscuro, amarronado,

- o quiste achocolatado), lesiones focales rojas, oscuras (azules, marrones, negras.), o blancas (Fig. 17 y 18)
2. Presencia de Glándulas endometriales y Estroma en la biopsia (Fig. 19 - 22).
 3. Presencia de Glándulas endometriales o Estroma en la biopsia (Fig.23-25).
 4. Presencia de hemosiderófagos solamente, en la biopsia (Fig. 26).

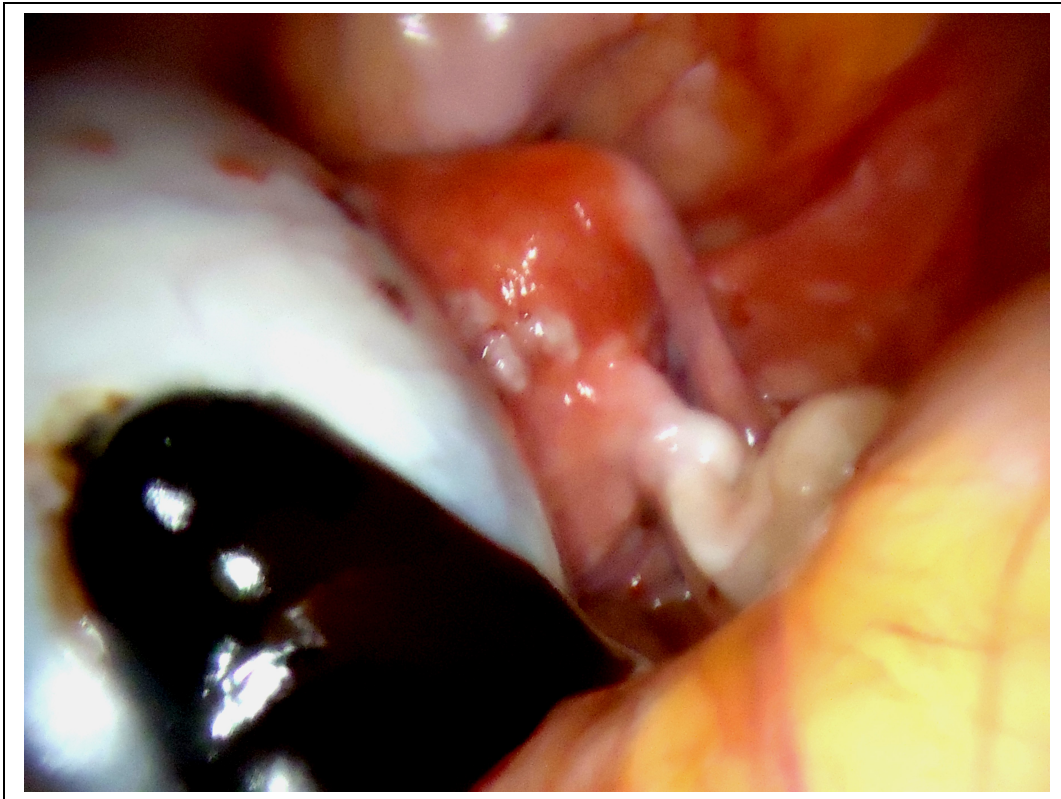


Figura 17. Imágen de endometrioma de ovario izquierdo drenando secreción achocolatada. Fuente: Cirugía laparoscópica realizada por el autor.

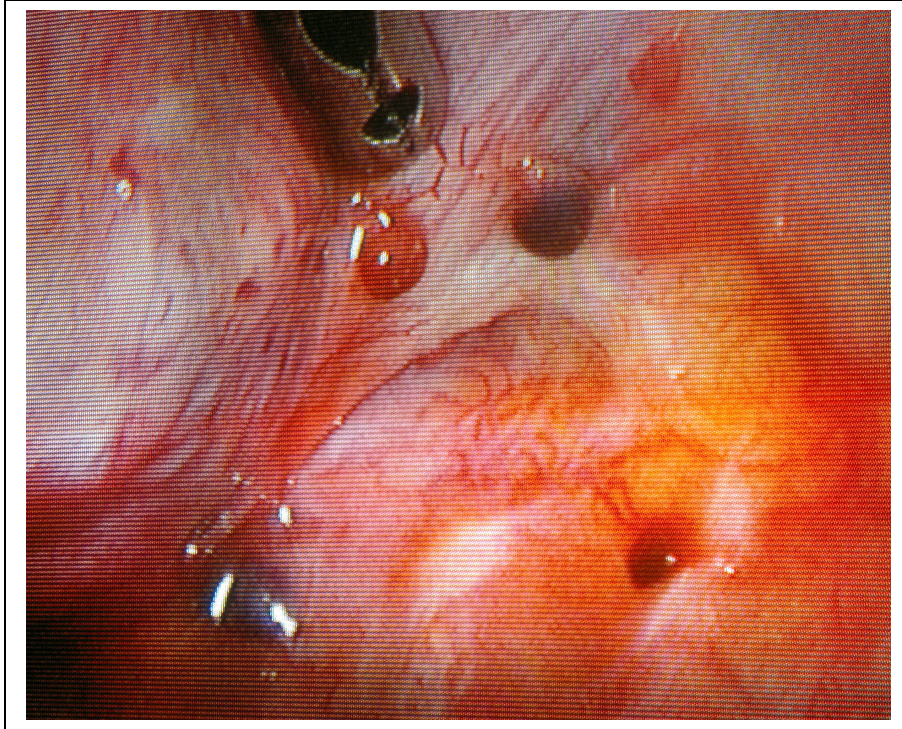


Figura 18. Imágenes de focos endometriósicos peritoneales rojos y amarronados en la hoja posterior del ligamento ancho. Fuente: Cirugía laparoscópica realizada por el autor.

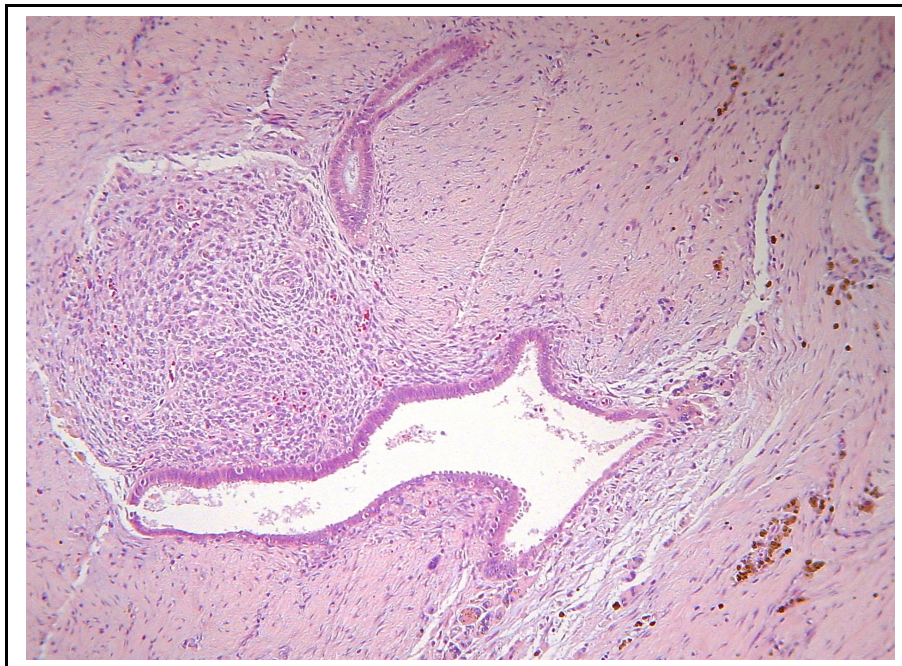


Figura 19. Endometriosis peritoneal. Criterios 2 y 4. HE100x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

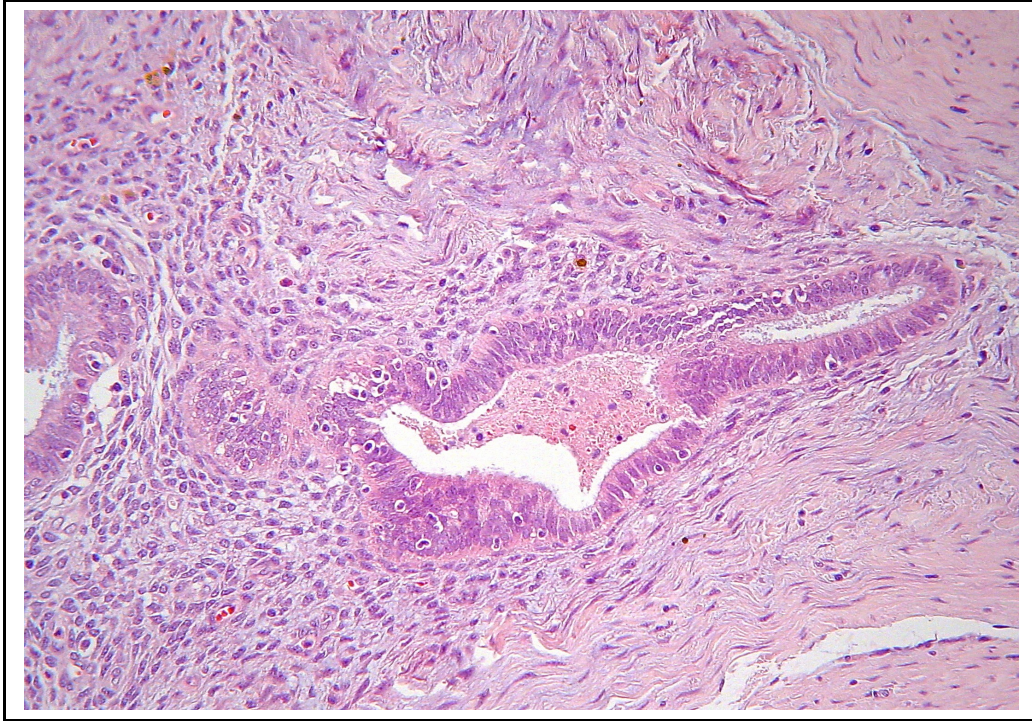


Figura 20. Endometriosis peritoneal. Criterios 2 y 4. HE 200x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

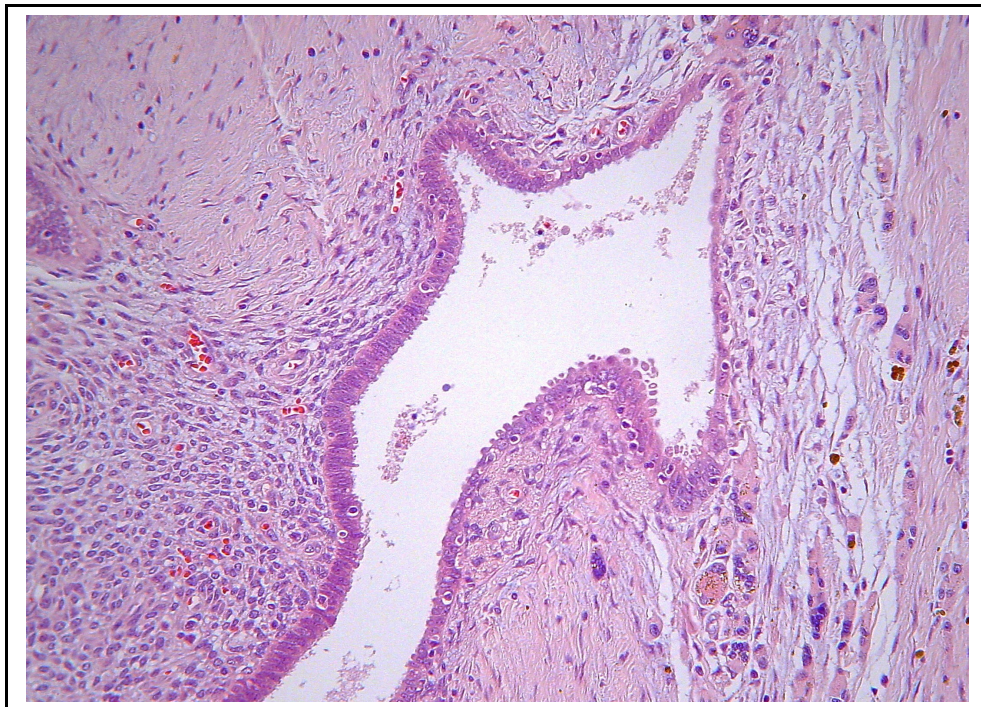


Figura 21. Endometriosis peritoneal. Criterios 2 y 4. HE200x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

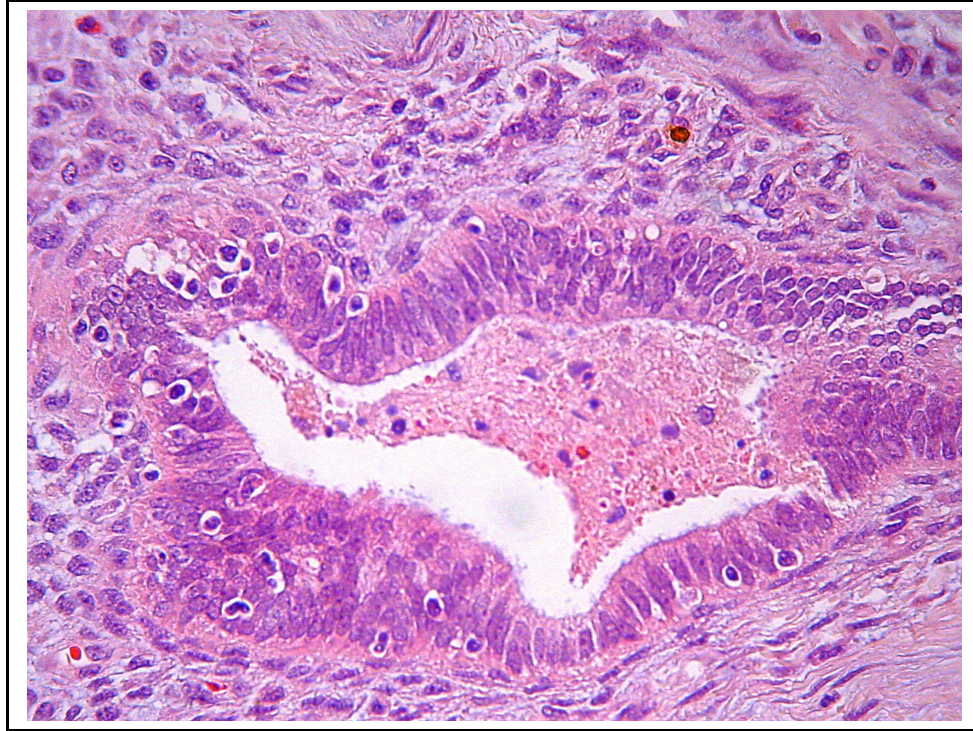


Figura 22. Endometriosis peritoneal. Criterios 2 y 4. HE 400x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

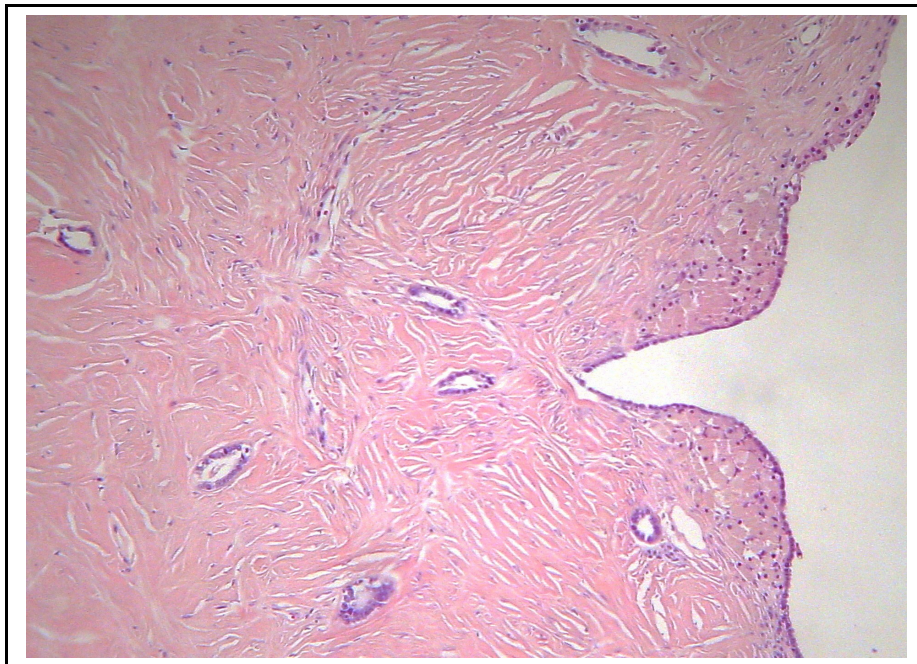


Figura 23. Endometriosis tubaria, glándulas sin estroma. Criterio 3. HE100x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

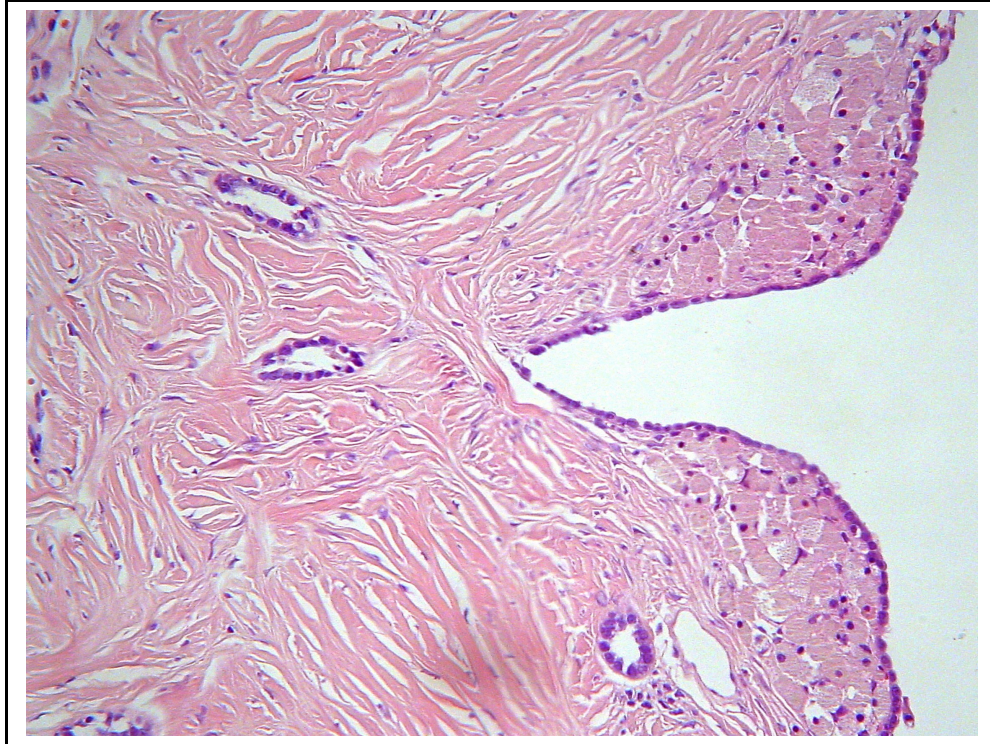


Figura 24. Endometriosis tubaria, glándulas sin estroma. Criterio 3. HE 200x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

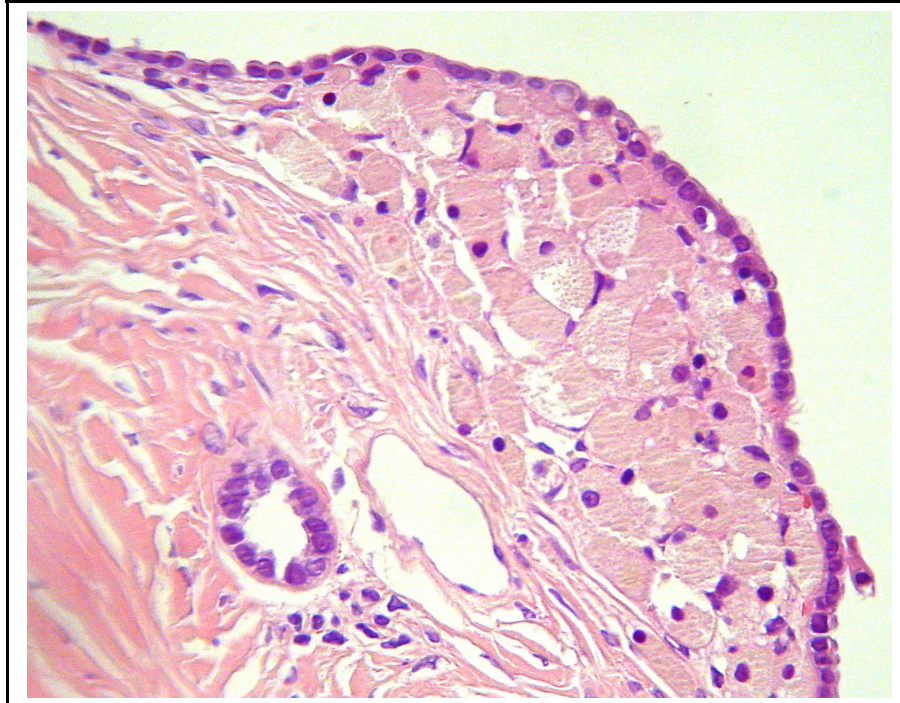


Figura 25. Endometriosis tubaria, glándulas sin estroma. Criterio 3. HE 400x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

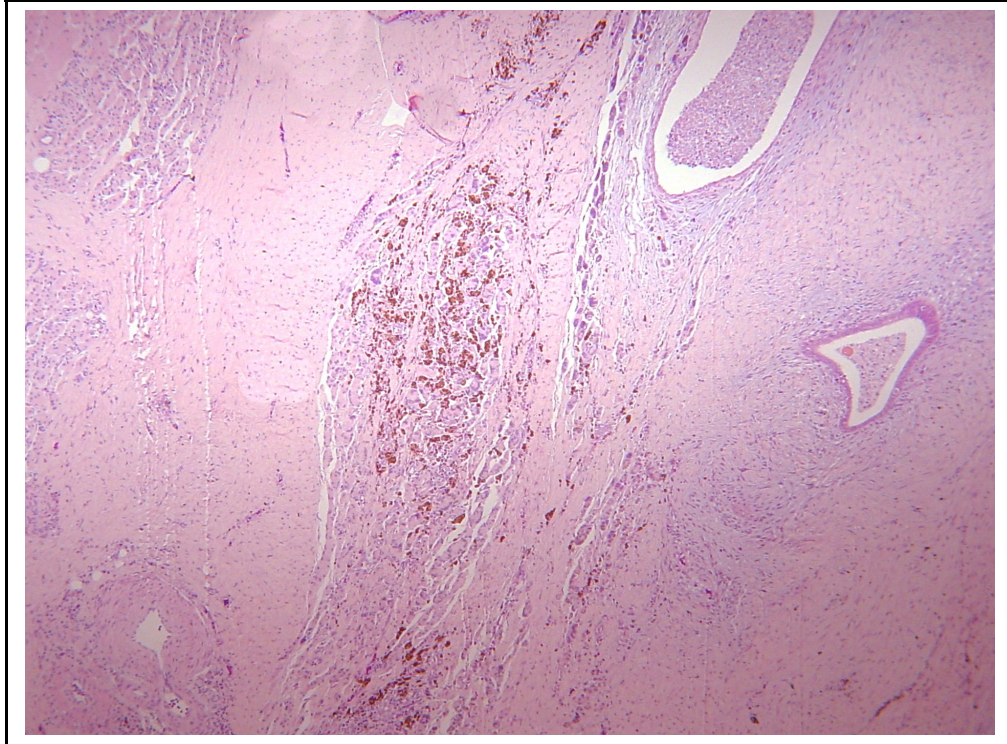


Figura 26. Endometriosis peritoneal. Hemosiderina intra y extracelular. Criterio 4. HE 100x. Foto Gentileza Dr. Hugo Japaze , Dra. Alba Gomez, Dra Elena Ochoa.

Controles: 262 pacientes sin diagnóstico de endometriosis. Se seleccionaron a todas las pacientes del consultorio, que hubieran sido intervenidas quirúrgicamente solo por el autor como cirujano, durante el periodo estudiado, y únicamente las operaciones pelvianas que permitieran confirmar o descartar la Endometriosis mediante su observación. De las pacientes en las que se confirmó la ausencia de Endometriosis, se tomó el doble de pacientes del número de casos, mediante un muestreo sistemático de arranque 4 y paso 5.

Criterios de exclusión

Se excluyó del grupo de los controles, a todas las pacientes menores de 30 años al momento de la cirugía, en la que se diagnosticó la ausencia de Endometriosis, ya que esta es la edad promedio de vida de la prehistoria. Se decidió que las pacientes del grupo control tuvieran un periodo de exposición suficiente para desarrollar endometriosis. ¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

Variables

Las variables de estudio en los grupos de **casos y controles**, fueron:

- **Edad al primer embarazo:** Se registró la edad, medida en años, en que la mujer se embarazó por primera vez, sin considerar si el embarazo llegó a término o no.

- **Edad al último embarazo:** Se registró la edad, medida en años, en que la mujer se embarazó por última vez, sin considerar si el embarazo llegó a término o no.

- **Cantidad de Embarazos a término (Nacimientos):** Se registró el número de nacimientos o embarazos a término de cada paciente. Se consideró que un embarazo fue a término cuando su duración fue de 9 meses o mayor de 38 semanas.

- **Duración total de la lactancia:** Se registró el total de la suma de los meses de duración de cada una de las lactancias, según lo referido por las pacientes.

- **Duración de la Amenorrea de lactancia.** Se registró el número total de meses de amenorrea generado por cada una de las lactancias, cuando el dato se registró. Esta variable se obtuvo sumando los meses de duración de amenorrea de cada lactancia, según lo referido por las pacientes.

- **Tiempo total de Amenorrea.** Se registró el número de meses de amenorrea total que resultó de sumar la duración en meses de la amenorrea gestacional más la cantidad de meses de amenorrea de lactancia, en cada paciente. La duración de la amenorrea gestacional surge de multiplicar por 9 (meses) el número de nacimientos o embarazos a término, más el número de meses de amenorrea de los embarazos prematuros, inmaduros o abortos.

- **Exposición a la Menstruación según número de nacimientos:** En una primera instancia se consideró a la paciente como “Expuesta” a la menstruación

cuando había tenido menos de 5 nacimientos, y como “No Expuesta” cuando había tenido 5 o más nacimientos.

Esta definición de Expuestas se basa en el criterio de que el promedio de nacimientos, en la prehistoria, era de 5 nacimientos y por ello toda mujer con menos nacimientos era considerada expuesta a menstruación.

En un segundo paso de la investigación, se decidió ir cambiando progresivamente el límite de exposición, de modo tal que se consideró como Expuestas a quienes presentaban menos de 4 nacimientos, luego menos de 3, después menos de 2 y finalmente menos de 1 nacimiento, para observar si la prevalencia de endometriosis, variaba según la exposición a la menstruación.

- **Exposición a la Menstruación según meses de Amenorrea:** el tiempo total de amenorrea se dividió en intervalos de un año; por ello se consideró primeramente como “Expuestas” a la menstruación a quienes presentaban menos de 49 meses de amenorrea, y como “No expuestas” a las que tenían 49 o más meses. Luego se decidió ir cambiando progresivamente el límite de exposición, de modo tal que se consideró como Expuestas a la menstruación quienes presentaban menos de 37 meses, después a las que tenían menos de 25, luego a las que tenían menos de 13 y finalmente a las que tenían menos de 1 mes de amenorrea.

Las variables **Embarazos a término** y **Meses de amenorrea** buscan evidenciar el Tiempo de amenorrea, o tiempo de exposición a menstruación durante la vida fértil de la mujer.

Instrumento

En ambas muestras se trabajó con la Historia Clínica Informatizada con el programa “Q-Médica,” del consultorio antes referido.⁷⁰ En los casos que algún dato no estuvo registrado, se solicitó la información a las pacientes mediante encuesta postal con retorno pago.

Consideraciones Ético-legales

El uso de las historias clínicas, fue autorizado por el Director Médico de Sanatorio Norte SRL (Anexo 2), previa solicitud con información de los objetivos y propósitos de la investigación, asegurándole la confidencialidad de la información registrada (Anexo 3). Se realizó además, una solicitud de evaluación del protocolo de trabajo a la Comisión de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tucumán (Anexo 4), que consideró suficientes los recaudos éticos propuestos, para la realización de la presente investigación (Se encuentra archivada en el expediente del legajo del doctorando número 82675-2004 de la Carrera del Doctorado Estructurado en Medicina, Facultad de Medicina de la UNT).

Se tuvo especial cuidado, durante la ejecución del trabajo, en el resguardo de las identidades de las historias clínicas asignando números de orden en lugar de apellidos y nombres, asegurando de esta forma el anonimato.

En todo momento se respetaron las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Médica en Seres Humanos, preparadas, en el año 2002, por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Análisis y procesamiento de Datos

Se realizó el análisis descriptivo de las variables en estudio y los resultados se expresaron como las medias y sus desvíos estándar. El análisis de asociación se realizó mediante el cálculo de *Odds Ratio* con su desvío estándar. Para significancia, se utilizaron los Intervalos de confianza para los *Odds. Ratio* y el Test T no pareado para las medias.

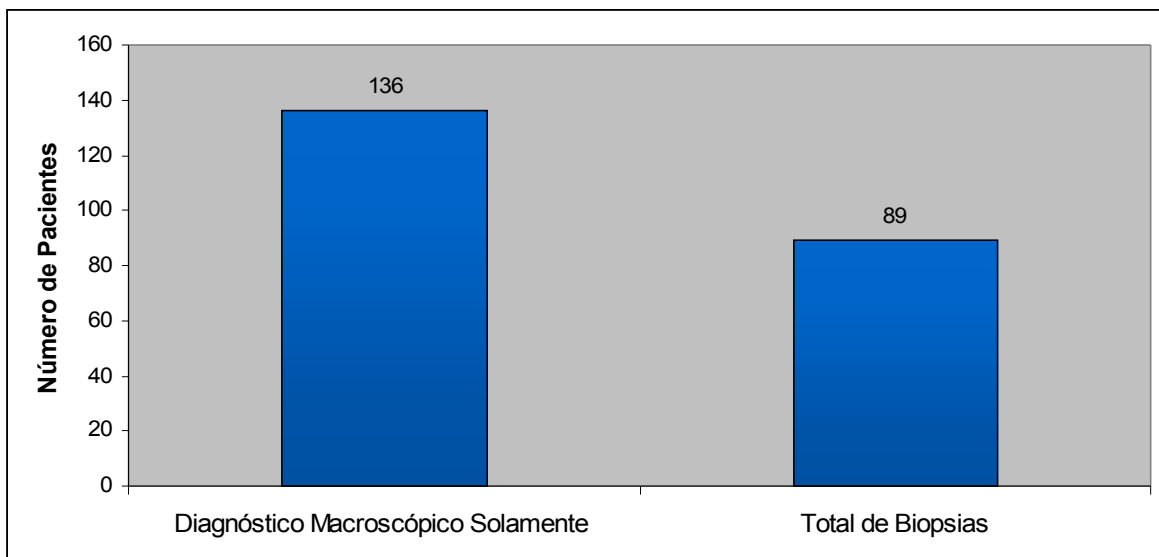
Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y se consideró significativo $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

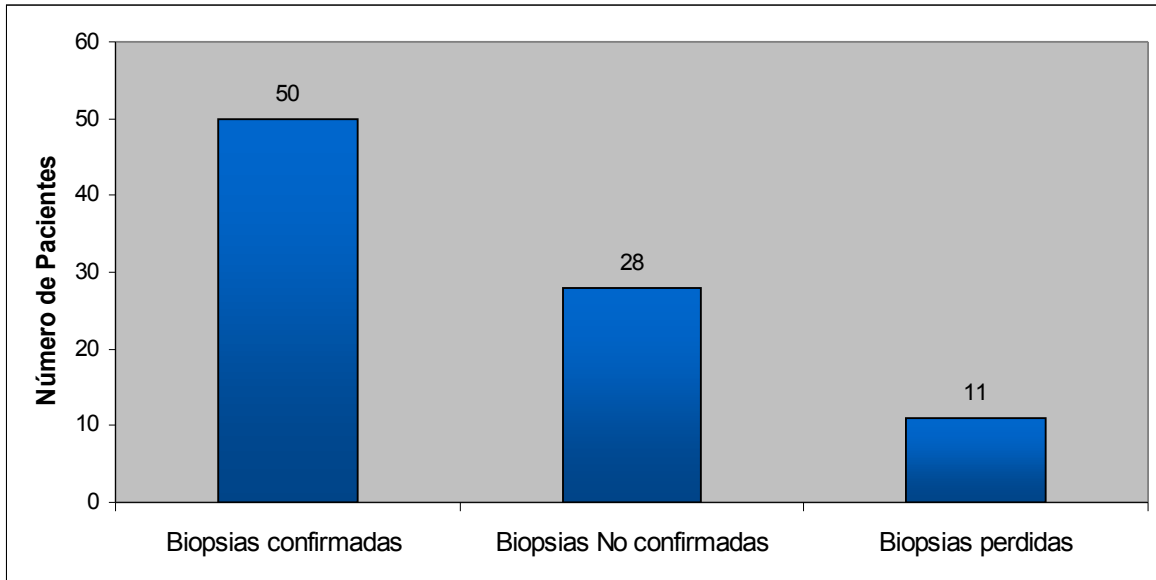
La edad promedio de los 136 casos estudiados fue de $35,71 \pm 8,5$ años, con un rango de 20 a 73 años; mientras que la edad promedio de las 262 pacientes del grupo control fue de $43,42 \pm 10,3$ años, con un rango de 30 a 84 años.

Se encontraron los siguientes resultados al estudiar los grupos:

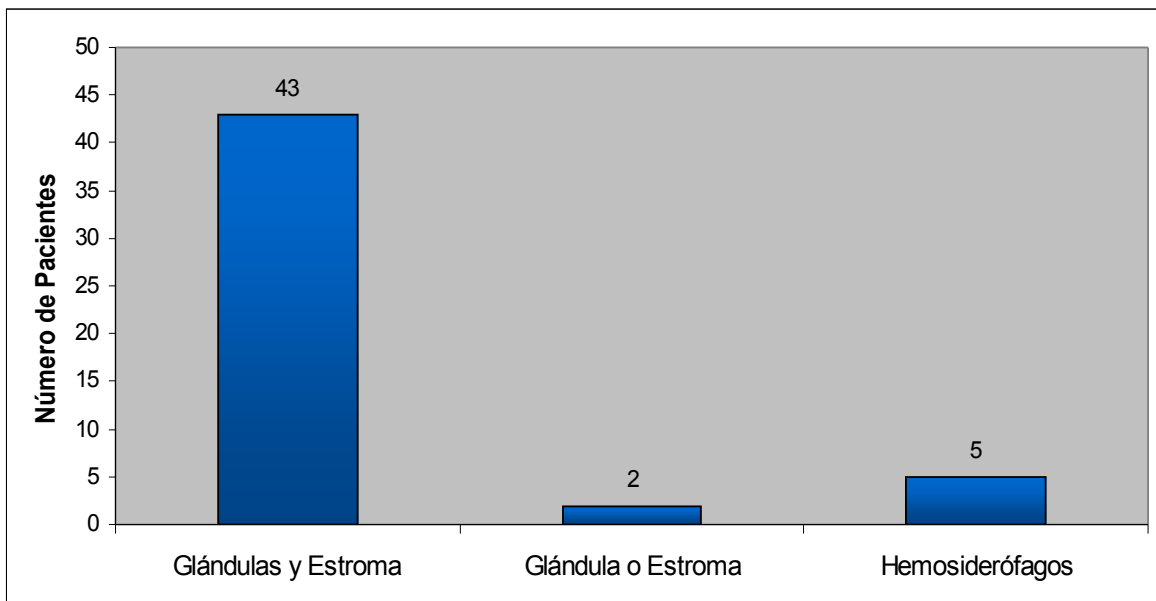
Gráfico N° 1: Distribución de las pacientes según el Diagnóstico realizado (n=136).



De las 136 pacientes con diagnóstico macroscópico de endometriosis (Casos), en 89 (65%) se pudo realizar la biopsia para el estudio histológico.

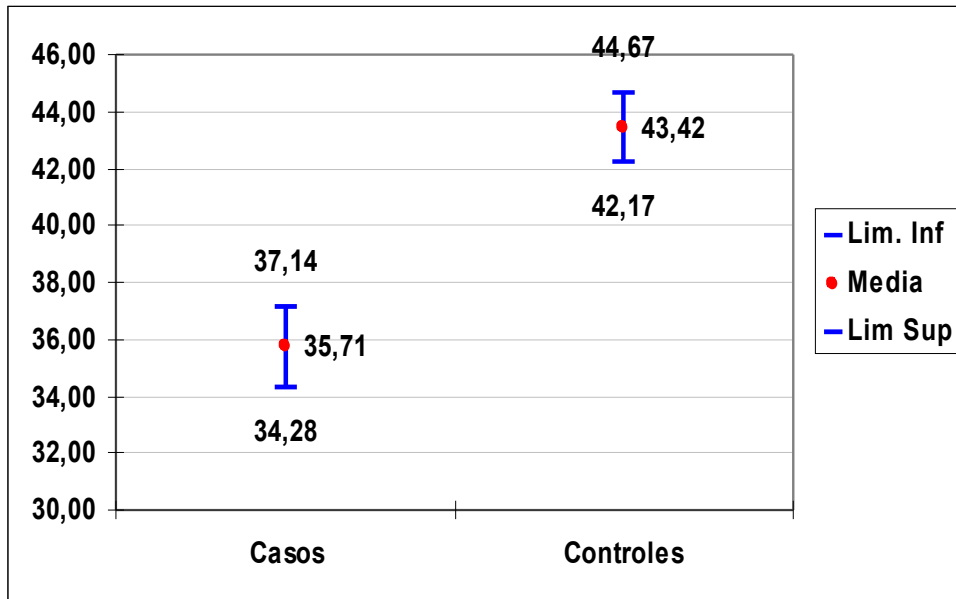
Gráfico N° 2: Distribución de los Casos según el resultado de la Biopsia (n=89).

Se confirmaron 50 (56%) biopsias realizadas. Las 11 (13%) biopsias perdidas de seguimiento, fueron en general pacientes que habían sido derivadas para la cirugía y volvieron a sus médicos. Posteriormente no se pudo conseguir el informe de biopsia.

Gráfico N° 3: Descripción Histológica de las Biopsias confirmadas (n=50).

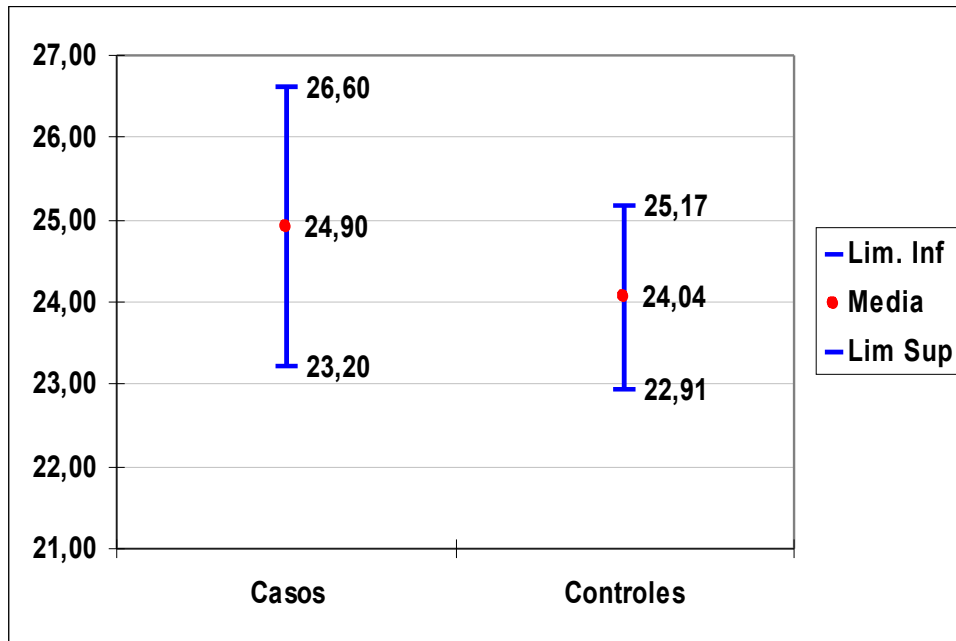
En 43 (86%) biopsias se pudo observar la presencia de glándulas y estroma, simultáneamente. Los hemosiderófagos se encontraron en 5 (10%) biopsias.

Gráfico N° 4: Comparación de las edades de los casos y los controles, expresadas en años.



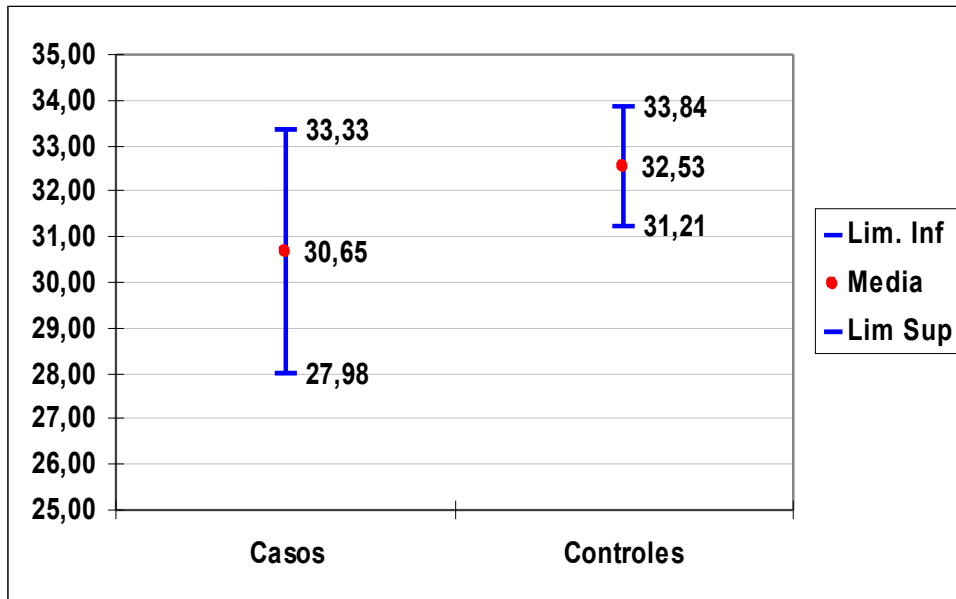
El promedio de edad de los casos fue de 35,71 años con IC95% = [34,28 años; 37,14 años], mientras que la media de la edad de los controles fue de 43,42 años con un IC95% = [42,17 años; 44,67 años]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p < 0,0001$).

Gráfico N° 5: Edad de los casos y los controles en el primer embarazo, expresada en años.

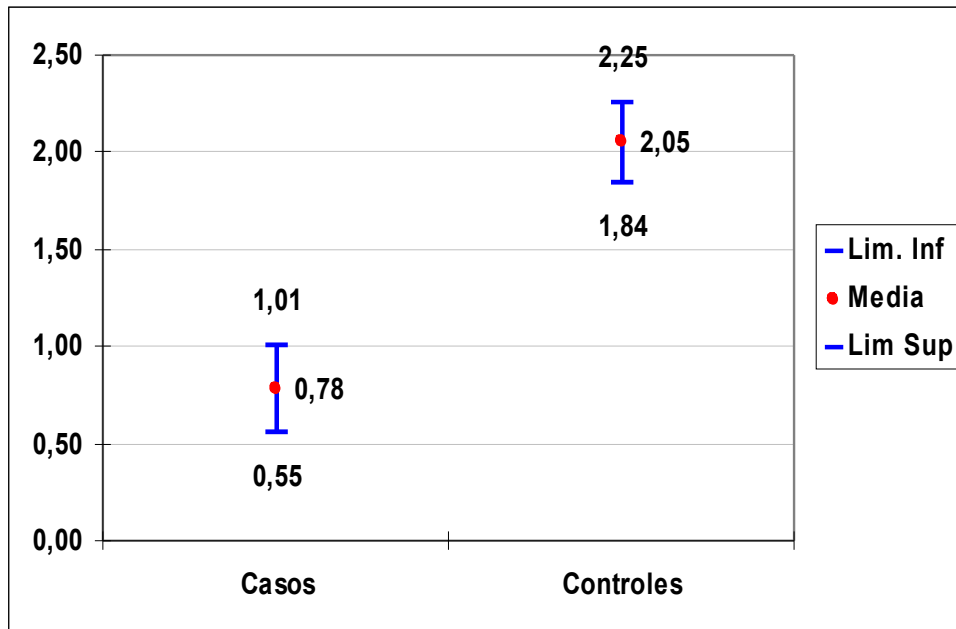


El promedio de edad de los casos en el primer embarazo fue de 24,90 años con $IC_{95\%} = [23,20 \text{ años}; 26,60 \text{ años}]$, mientras que la media de la edad de los controles fue de 24,04 años con un $IC_{95\%} = [22,91 \text{ años}; 25,17 \text{ años}]$. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p=0,417$).

Gráfico N° 6: Edad de los casos y los controles en el último embarazo, expresada en años.

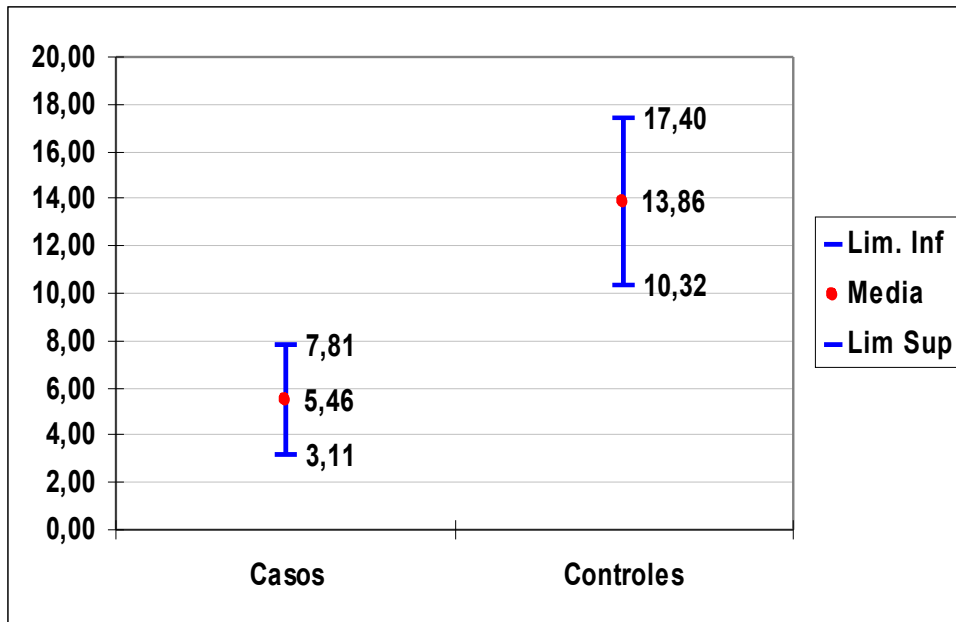


El promedio de edad de los casos en el último embarazo fue de 30,65 años con $IC_{95\%} = [27,98 \text{ años}; 33,33 \text{ años}]$, mientras que la media de la edad de los controles fue de 32,53 años con un $IC_{95\%} = [31,21 \text{ años}; 33,84 \text{ años}]$. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p=0,198$).

Gráfico N° 7: Cantidad de Nacimientos en los casos y los controles.

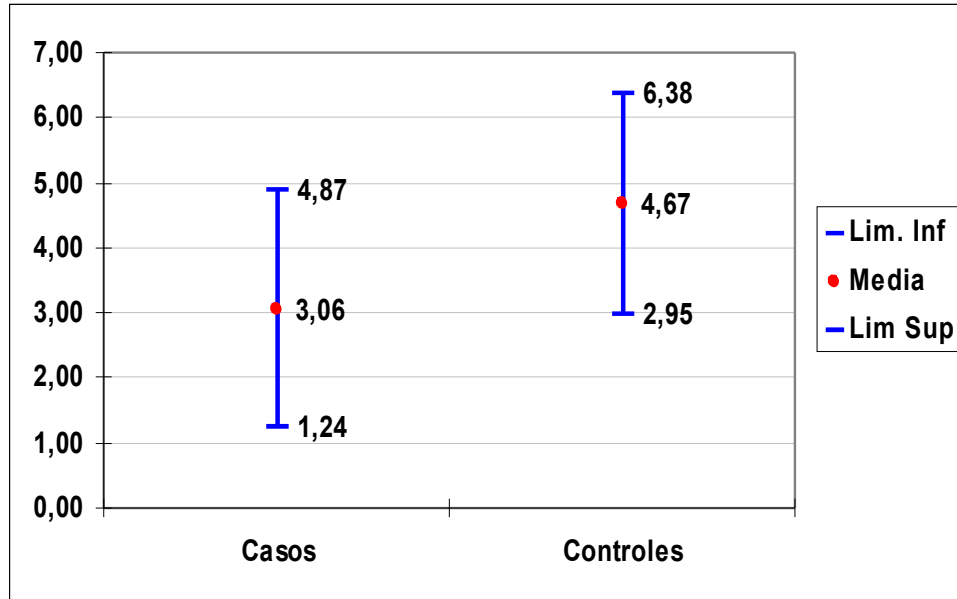
La cantidad promedio de nacimientos en los casos fue de 0,78 nacimientos con $IC_{95\%} = [0,55 \text{ nac.}; 1,01 \text{ nac.}]$, mientras que la media de nacimientos en los controles fue de 2,05 nacimientos con un $IC_{95\%} = [1,84 \text{ nac.}; 2,25 \text{ nac.}]$. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p < 0,0001$).

Gráfico N° 8: Duración total de la lactancia en los casos y los controles, expresada en meses.



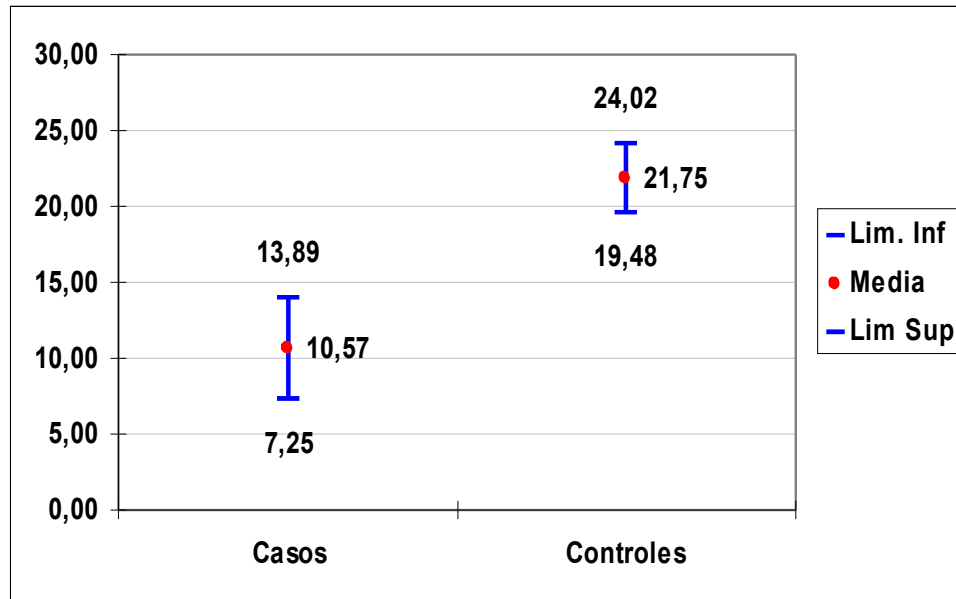
La duración promedio del total de la lactancia en los casos fue de 5,46 meses con IC95% = [3,11 meses; 7,81 meses], mientras que la media de la duración de la lactancia en los controles fue de 13,86 meses con un IC95% = [10,32 meses; 17,40 meses]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p < 0,0002$).

Gráfico N° 9: Duración de la amenorrea de la lactancia en los casos y los controles, expresada en meses.



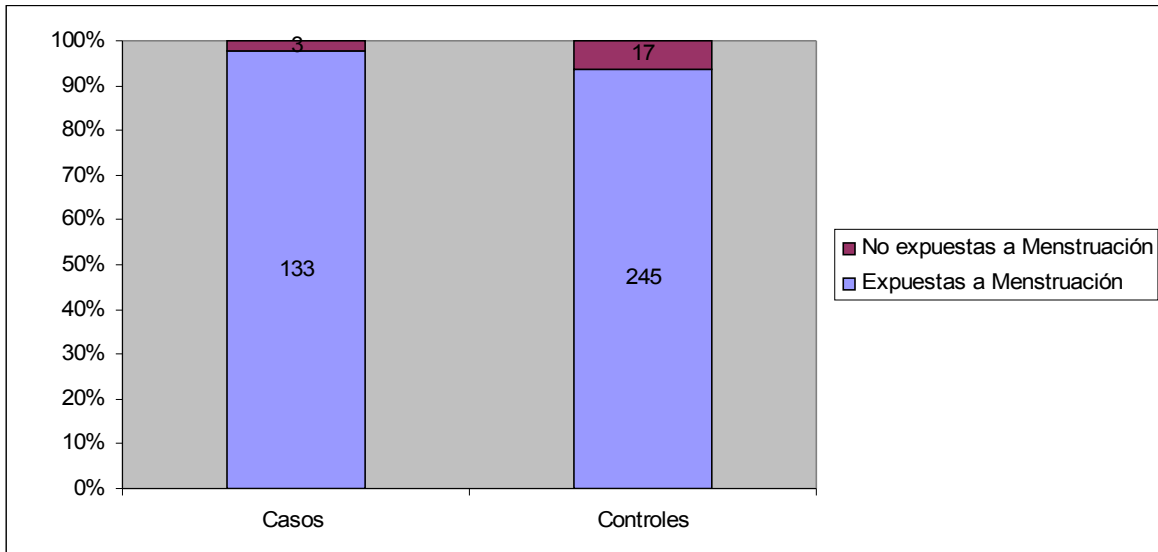
La duración promedio de la amenorrea de la lactancia en los casos fue de 3,06 meses con IC95% = [1,24 meses; 4,87 meses], mientras que la media de la duración de la amenorrea de la lactancia en los controles fue de 4,67 meses con un IC95% = [2,95 meses; 6,38 meses]. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p=0,2077$).

Gráfico N° 10: Tiempo total de amenorrea en los casos y los controles, expresado en meses.



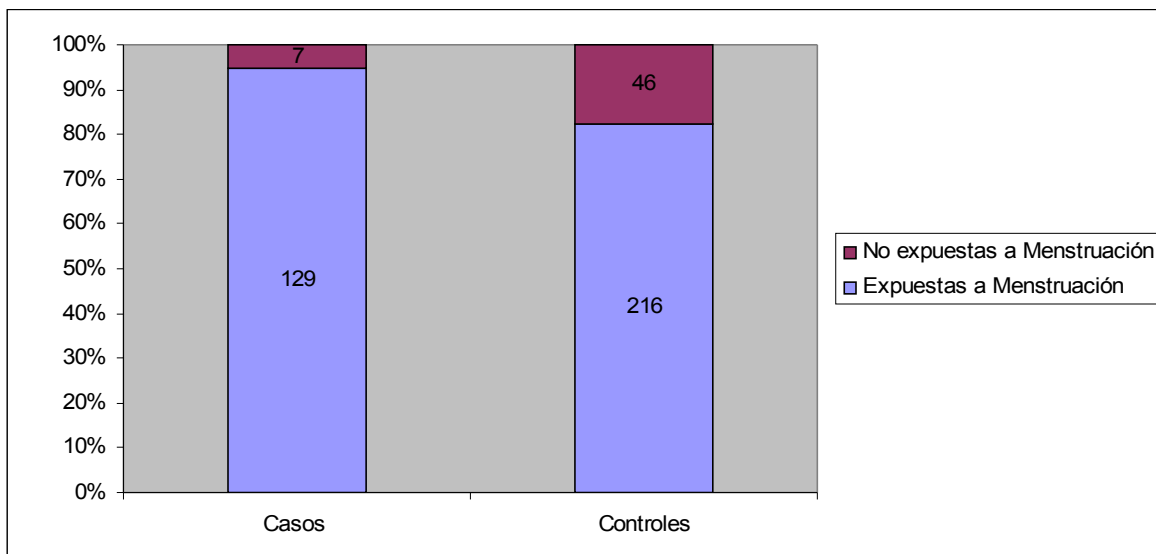
El tiempo total promedio de la amenorrea en los casos fue de 10,57 meses con IC95% = [7,25 meses; 13,89 meses], mientras que el tiempo total promedio de la amenorrea en los controles fue de 21,75 meses con un IC95% = [19,48 meses; 24,02 meses]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Test T no pareado, $p < 0,0001$).

Gráfico N° 11: Exposición a la Menstruación considerando la presencia de menos de 5 nacimientos como exposición.



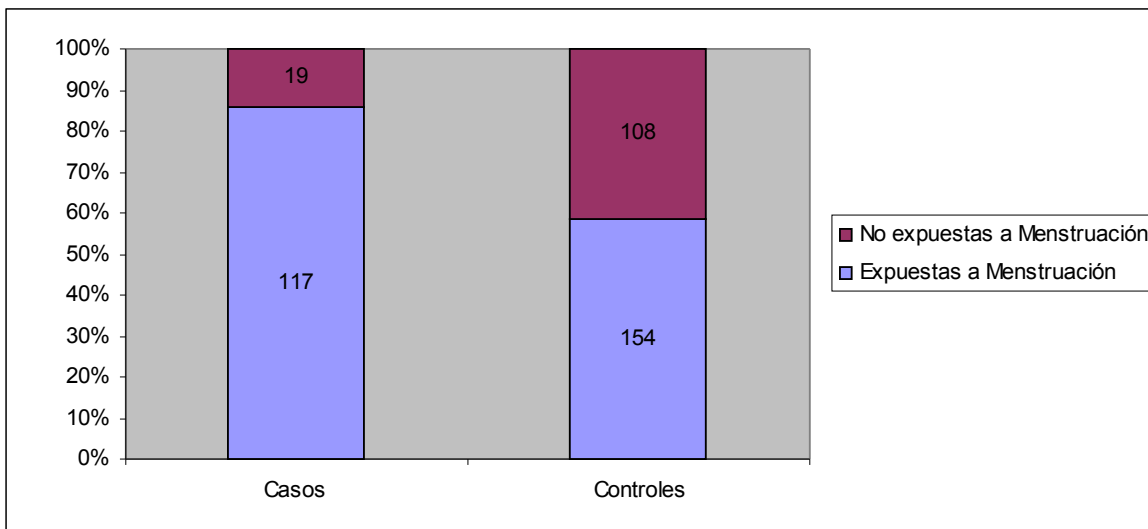
El 98% (133) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 93%(245), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. OR= 3,08; IC95% = [0,88 ; 10,70].

Gráfico N° 12: Exposición a la Menstruación considerando la presencia de menos de 4 nacimientos como exposición.



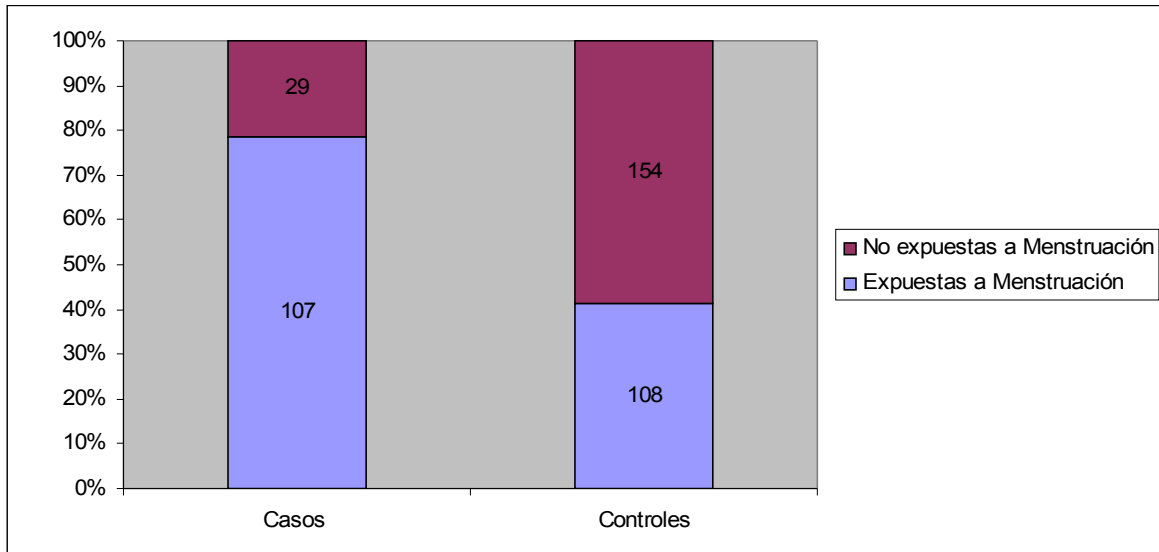
El 95% (129) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 82%(216), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 4 a 1. OR= 3,92; IC95% = [1,72 ; 8,95].

Gráfico N° 13: Exposición a la Menstruación considerando la presencia de menos de 3 nacimientos como exposición.



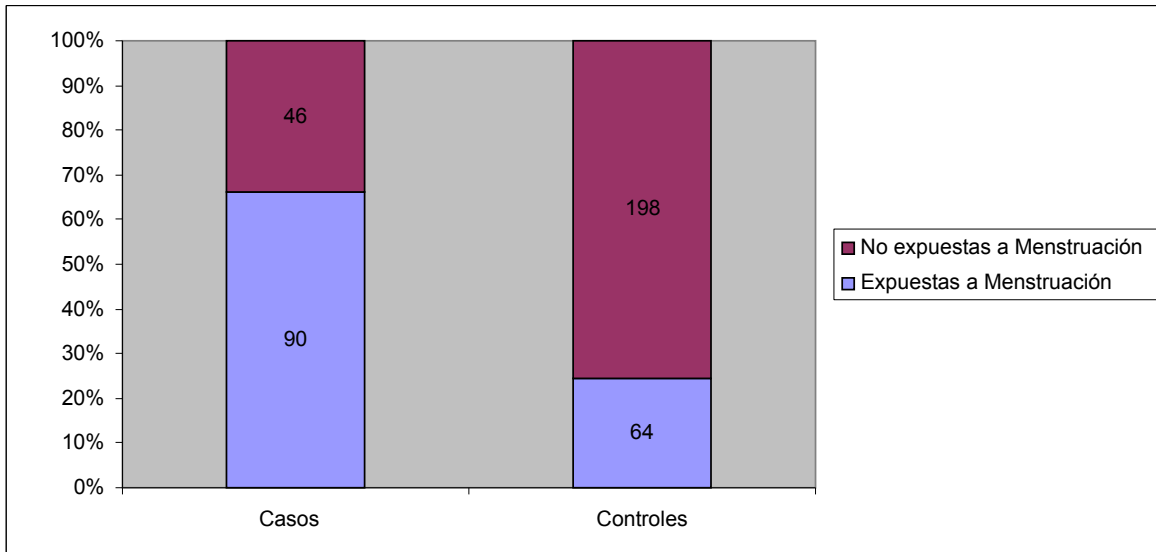
El 86%(117) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 59%(154), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 4 a 1. OR= 4,32; IC95% = [2,40 ; 8,09].

Gráfico N° 14: Exposición a la Menstruación considerando la presencia de menos de 2 nacimientos como exposición.



El 79%(107) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 41%(108), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 5 a 1. OR= 5,26; IC95% = [3,26 ; 8,49].

Gráfico N° 15: Exposición a la Menstruación considerando la presencia de menos de 1 nacimiento como exposición.



El 66%(90) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 24%(64), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 6 a 1. OR= 6,053; IC95% = [3,85 ; 9,52].

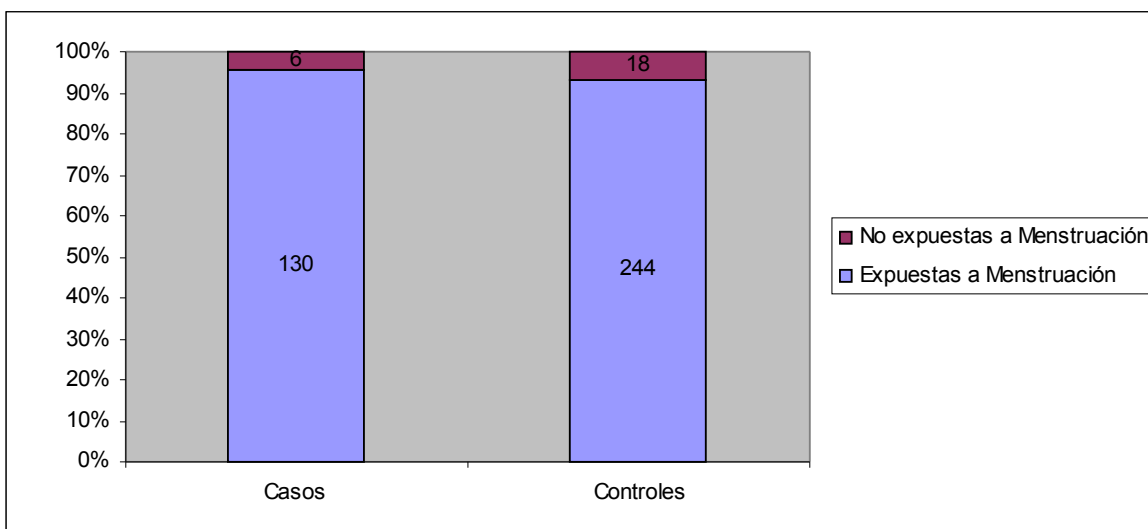
Tabla 1. Resumen de las asociaciones considerando la exposición a la Menstruación según número de nacimientos.

	OR	IC95%		Significación
Menos de 5 Nacimientos	3,08	0,88	10,7	-
Menos de 4 Nacimientos	3,92	1,72	8,95	*
Menos de 3 Nacimientos	4,32	2,40	8,09	*
Menos de 2 Nacimientos	5,26	3,26	8,49	*
Menos de 1 Nacimiento	6,053	3,85	9,52	*

*Significativo.

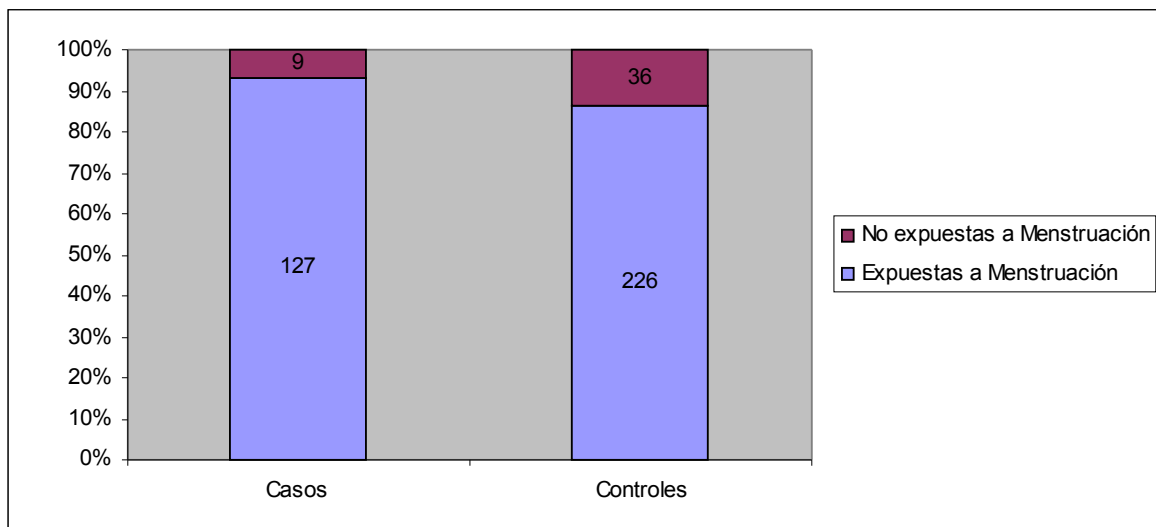
Se pudo observar que a menor número de nacimientos, lo que equivale a una mayor exposición a la menstruación, es mayor la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles).

Gráfico N° 16: Exposición a la Menstruación considerando menos de 49 meses de amenorrea como exposición.



Al considerar menos de 49 meses de amenorrea como exposición, el 96% (130) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 93%(244), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. OR= 1,598; IC95% = [0,62 ; 4,12].

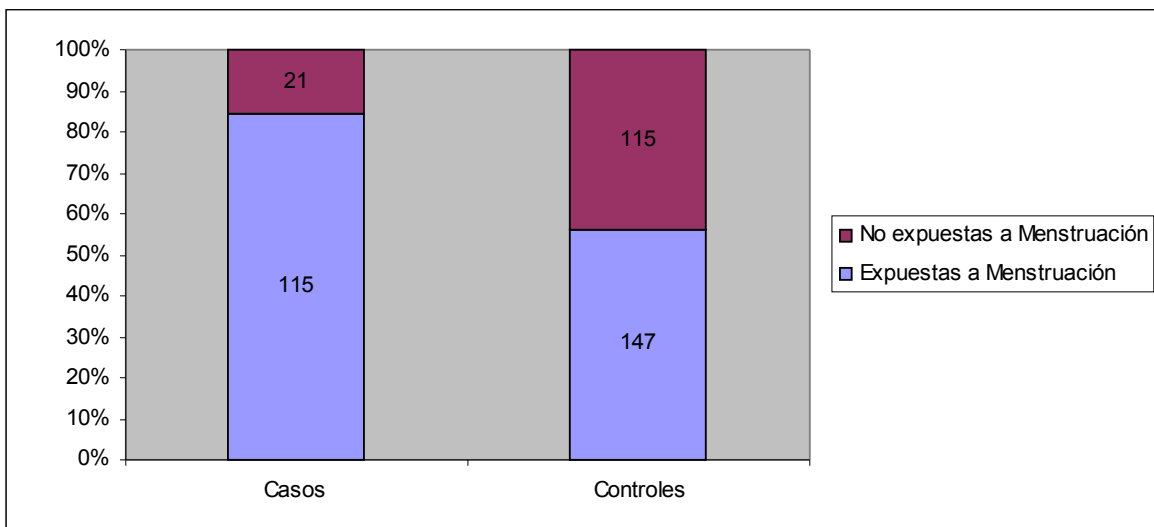
Gráfico N° 17: Exposición a la Menstruación considerando menos de 37 meses de amenorrea como exposición.



Considerando como exposición menos de 37 meses de amenorrea, el 93% (127) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 86%(226), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con

respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 2 a 1. OR= 2,25; IC95% = [1,05 ; 4,82].

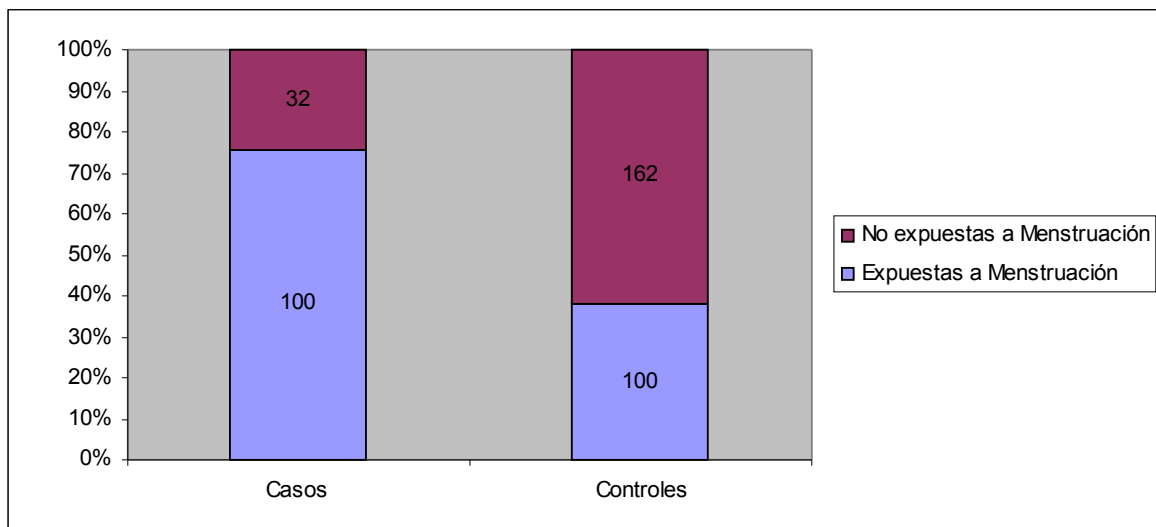
Gráfico N° 18: Exposición a la Menstruación considerando menos de 25 meses de amenorrea como exposición.



Al considerar menos de 25 meses de amenorrea como exposición, el 84% (115) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 56%(147), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con

respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 4 a 1. OR= 4,28; IC95% = [2,53 ; 7,24].

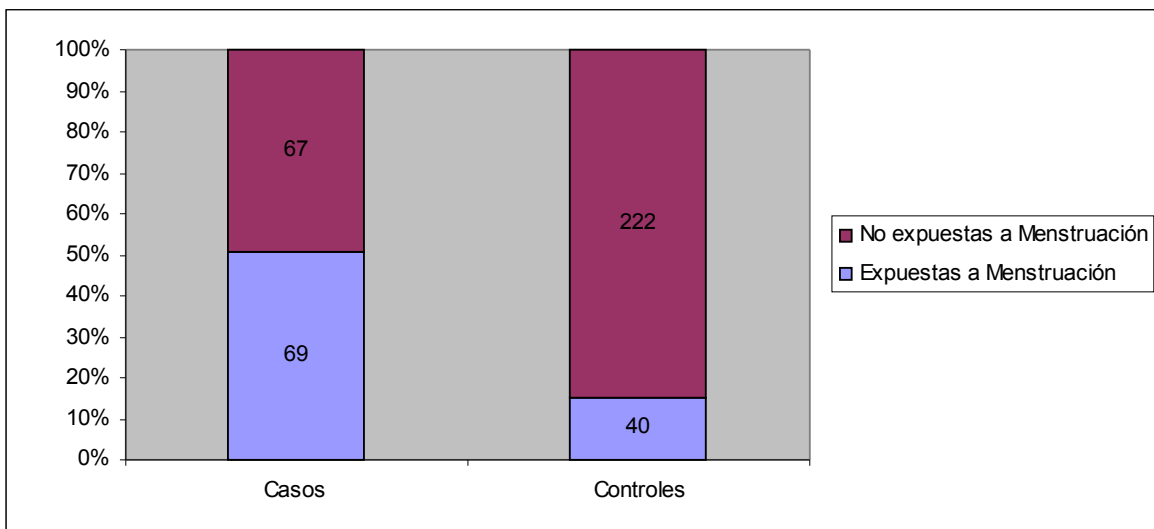
Gráfico N° 19: Exposición a la Menstruación considerando menos de 13 meses de amenorrea como exposición.



Considerando como exposición menos de 13 meses de amenorrea, el 72% (100) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 38%(100), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con

respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 5 a 1. OR= 4,5; IC95% = [2,85 ; 7,09].

Gráfico N° 20: Exposición a la Menstruación considerando menos de 1 mes de amenorrea como exposición.



Al considerar como exposición a la menstruación, menos de 1 mes de amenorrea, el 51% (69) de los casos estuvieron expuestos a la menstruación, mientras que en los controles estuvieron expuestos el 15%(40), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que, la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con

respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles), es aproximadamente de 6 a 1. OR= 5,71; IC95% = [3,55 ; 9,19].

Tabla 2. Resumen de las asociaciones considerando la exposición a la Menstruación según meses de Amenorrea.

	OR	IC95%		Significación
Menos de 49 meses de Amenorrea	1,598	0,62	4,12	-
Menos de 37 meses de Amenorrea	2,25	1,05	4,82	*
Menos de 25 meses de Amenorrea	4,28	2,53	7,24	*
Menos de 13 meses de Amenorrea	4,50	2,85	7,09	*
Menos de 1 mes de Amenorrea	5,71	3,55	9,19	*

* Significativo.

Se pudo observar que a menor cantidad de meses de Amenorrea, es mayor la posibilidad de encontrar una mujer expuesta a la menstruación dentro de las mujeres con endometriosis (Casos), con respecto a las mujeres sin endometriosis (Controles).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación son coincidentes con los presupuestos antropológicos formulados en la introducción. La posibilidad de la convivencia en la provincia de Santiago del Estero de una población con alta multiparidad, en especial en sus zonas rurales, con otra población de características más urbanas o contemporáneas de baja natalidad, ha permitido diseñar este trabajo retrospectivo de casos y controles. Se tuvo el convencimiento de que la población rural, que también suele migrar por razones laborales a los sectores periurbanos de la ciudad de Santiago y de La Banda, era similar en cuanto a su fertilidad, a las poblaciones primitivas antes del cambio del modo reproductivo en la mujer.

Al analizar los resultados, se observó que los límites: menos de 5 nacimientos y menos de 49 meses de amenorrea corresponden al promedio de nacimientos de los pueblos primitivos. Es por ello que si bien la población de estudio no es absolutamente comparable a las poblaciones primitivas, el hecho de que los Odds Ratio (OR) de estos límites no sean significativos, sitúa a estos valores como comparables a los valores promedio de las poblaciones primitivas antes del cambio en el modo reproductivo de la mujer actual.

El número de nacimientos puede considerarse equivalente a los meses de amenorrea, porque en ambas variables la significación aparece al mismo nivel de exposición a menstruación.

El valor protector de la ausencia de menstruación, es decir, de la amenorrea, permite la manifestación de la enfermedad a partir del límite de exposición al factor menstruación verificado en este trabajo, es decir, los límites: menos de 4 nacimientos o menos de 37 meses de amenorrea.

No es posible valorar la importancia de la amenorrea de lactancia en forma independiente, dado que la media de los meses de lactancia en los tiempos

actuales es absolutamente inferior al promedio de lactancia de los pueblos primitivos. ³¹⁻⁴⁰⁻⁴³ En un trabajo reciente del autor sobre la misma población de estudio de esta investigación, se observó que, en una muestra de 414 pacientes, la media fue de 29,75 meses de lactancia. ⁴⁵

Por otro lado, en la variable tiempo total de amenorrea, que resulta de la suma de la amenorrea gestacional y la amenorrea de lactancia, esta última contribuye muy poco. Esto puede verse claramente en la similitud de los resultados de las variables Cantidad de Nacimientos y tiempo total de Amenorrea; o amenorrea fisiológica. Quizás por eso, la diferencia entre las medias de la amenorrea de lactancia, no es significativa en este trabajo para la asociación con endometriosis. El otro motivo por el que pueda no ser significativa, es porque la amenorrea de lactancia tiene solo como aspectos protectores contra la endometriosis a la:

- Ausencia de menstruación.
- Estrógenos bajos.

En cambio, la amenorrea gestacional tiene 3 aspectos protectores de endometriosis:

- Ausencia de menstruación.
- Estrógenos altos pero modulados por la acción antiestrogénica de la progesterona.
- Progesterona muy alta (11-90 ng/ml), muy por encima de los valores que corresponden a la mujer no gestante (fase folicular < 1 ng/ml, fase lútea 5-20 ng/ml).

Por lo anterior, se podría suponer que la falta del factor de protección de la amenorrea fisiológica, debiera manifestarse, según lo planteado en este trabajo, por el hecho de permitir que se manifiesten los factores involucrados en la aparición de Endometriosis, según los distintos mecanismos etiológicos planteados en la bibliografía. Se analizará a continuación este supuesto.

Efecto de la Amenorrea Fisiológica sobre el mecanismo de la menstruación retrógrada.

Este factor que fue planteado como causante de endometriosis por Sampson ⁵⁰ desde su primer artículo, es el punto en el que se observa, más claramente, la influencia de la amenorrea fisiológica como factor de protección, y su ausencia, motivada por el cambio en el modo reproductivo de la mujer, como elemento generador de endometriosis, tal como sostiene la hipótesis de este trabajo.

Con la línea de trabajos de D'Hooghe ⁵⁶ y otros autores, donde se muestra que la menstruación retrógrada es un hecho habitual en la mujer actual, lejos de buscar qué factores son entonces los que permiten que ciertas mujeres enfermen y otras no, debe pensarse inmediatamente que la presencia de la menstruación retrógrada no debe considerarse como un hecho habitual. Sería más lógico pensar que para que haya menstruación retrograda, debe haber primero menstruación y cuando no la hay, tampoco hay menstruación retrograda. En esta afirmación debe considerarse uno de los datos verificados en este trabajo: el hecho de que a más exposición a menstruación, hay un progresivo aumento en la significación de los odds ratios; eso significa que cuando aumenta la exposición a la menstruación, también aumenta la ocurrencia de endometriosis.

Esto se verifica, analizando los factores que aumentan la menstruación retrograda, para ello se puede considerar la presencia de obstáculos al flujo menstrual normal, como miomas sub mucosos o intramurales, pólipos o malformaciones uterinas. Todos ellos aumentan el volumen del factor promotor de endometriosis o sea el volumen de sangre menstrual retrogrado. Asociación perfectamente estudiada en la bibliografía. ⁶¹

Es como si fuera necesario un “volumen menstrual crítico”, a partir del cuál se desarrolla la enfermedad y sin el cual la enfermedad no se desarrolla. Es en este sentido muy ilustrativo el trabajo donde D'Hooghe informa un aumento de la incidencia de endometriosis en monjas según el tiempo en cautiverio, ⁵⁶⁻⁶⁵ es decir cambiando su modo reproductivo.

Efecto de la Amenorrea Fisiológica sobre el mecanismo de la implantación:

Si se considera que la menstruación retrógrada es un fenómeno por lo menos habitual (aunque no natural como se plantea en este trabajo), se debe entonces considerar que lo que inicia la enfermedad, es el mecanismo de implantación en el peritoneo de los colgajos de endometrio eutópico viable, que fueron arrastrados por la menstruación retrograda.

La bibliografía sobre este punto es muy amplia e ilustra sobre mecanismos angiogénicos, inflamatorios, inmunes y biológicos involucrados, y la mayoría de ellos expresados como consecuencia de alteraciones genéticas de tipo poligénico.

Hay 983 genes involucrados en la endometriosis, y este grupo de genes parece estar situado en el cromosoma 10, brazo largo (q) locus 26. ⁷¹

El endometrio eutópico de las pacientes que van a desarrollar endometriosis, es diferente de aquellas que no lo van a desarrollar y similar al endometrio ectópico de la endometriosis en los siguientes aspectos: ⁶⁹⁻⁷²⁻⁷³

1. Aumento de la actividad proliferativa en el endometrio eutópico y ectópico de las pacientes con endometriosis, con aumento del índice mitótico en el tejido glandular y estromal, lo que es debido a la sobre-expresión del gen C fos.
2. El aumento de la actividad de la familia de las metalo proteinasas, de 1 a 13 veces, en las pacientes con endometriosis en la fase secretora, aumenta la capacidad del endometrio de romper la matriz extracelular del peritoneo para implantarse. Esto se debe a la sobre-expresión del gen Cyr 61.
3. El aumento de factores angiogénicos del componente glandular y estromal del endometrio eutópico y ectópico de las pacientes que desarrollan endometriosis, principalmente del factor de crecimiento vascular, serian consecuencia de la sobre-expresión del gen Enm Prim.

4. El tejido endometrial de las pacientes con endometriosis, tiene una susceptibilidad a la apoptosis más baja que las pacientes sin la enfermedad y se debería a la sobre-expresión del gen CyP17.

Todas estas alteraciones en el endometrio eutópico y ectópico de pacientes con endometriosis, están mediadas por sobre-expresión aberrante de genes, lo que ocasionaría una alteración en los receptores de progesterona en sus dos isoformas, RP-A y RP-B. La alteración de estos receptores consiste en una alteración del índice RP-B/RP-A, por deficiencia de RP-B, en el tejido endometrial de las pacientes con Endometriosis. Esto genera en esas células una resistencia a la progesterona, por lo que puede considerarse a la endometriosis una enfermedad progesterona resistente.^{69 -74-75}

Por otro lado, el polimorfismo de los genes responsables de la expresión de los receptores de estrógeno, especialmente en su isoforma alfa, y del gen citocromo P450 17 alfa (CyP17), existentes en estas pacientes, permiten continuar afirmando que la endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente.

Los factores tóxicos ambientales como los hidrocarburos aromáticos clorados (TCDD), en especial dentro de ellos la dioxina, presentes como contaminantes en muchos procesos industriales, pesticidas e insecticidas, son capaces, por su importante actividad lipofílica, de contaminar alimentos como lácteos, carne, pescado y verduras, siendo ésta la forma más frecuente de contaminación a los humanos. Estas toxinas difunden al interior de las células, interfiriendo en procesos genéticos, alterando receptores esteroideos, procesos enzimáticos y también actuando sobre los receptores de la inflamación, aumentando la expresión de citoquinas como el TNF alfa, la IL-8 y la IL-6.

A nivel del receptor de progesterona, la dioxina produce una alteración similar a la de las pacientes con endometriosis, con disminución del índice RP-B/RP-A, con aumento de resistencia de las células endometriales a la progesterona.

La dioxina también produce antagonismo con la isoforma alfa del receptor a estrógenos, disminuyendo su inducción.

La expresión genética aberrante de los factores recién mencionados, hace que citoquinas, factores de crecimiento, integrinas, prostaglandinas, etc., estén elevadas en el endometrio de pacientes con endometriosis. Esto permite la alteración de la comunicación entre las células epiteliales y estromales del endometrio, incrementando además la alteración en la relación de los receptores de progesterona. Por ende aumenta la resistencia progestínica alterando la maduración y el crecimiento del endometrio eutópico y ectópico de las pacientes con endometriosis. ⁶⁹⁻⁷⁶⁻⁷⁷

Al respecto de todas las alteraciones que se acaban de mencionar, se debe hacer referencia al importante trabajo de Augé, Meresman y col., ⁷⁸ en el que midieron la actividad proliferativa aumentada y la apoptosis disminuida, en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis, antes y después de la administración de anticonceptivos orales, y observaron que la apoptosis aumentó significativamente y la actividad proliferativa disminuyó significativamente, luego de la exposición a 30 días de uso de anticonceptivos orales.

Por el mismo mecanismo, se encuentra fundamento al segundo motivo de protección contra la endometriosis. Este segundo motivo o fundamento de protección contra la endometriosis, está dado por el nivel hormonal, en especial de progesterona, existente durante la amenorrea gestacional. Este nivel hormonal mantenido durante los 9 meses de cada embarazo a término o nacimiento, provocaría la inhibición de cualquiera de los mecanismos anteriormente descritos, involucrados en la anormal implantación peritoneal de los fragmentos viables de tejido endometrial contenidos en las menstruaciones retrogradas.

Finalmente, se puede decir que la ausencia de la menstruación, o su presencia casi esporádica, consecuencia de la amenorrea fisiológica de la especie humana en los tiempos primitivos anteriores al cambio en el modo reproductivo de la mujer, protegían a la misma de la Endometriosis por dos mecanismos principales:

- 1- Por ausencia de la menstruación propiamente dicha o su presencia casi esporádica, lo que resulta en ausencia o presencia esporádica de menstruaciones retrogradas.
- 2- Por el entorno hormonal que implica la amenorrea fisiológica, con su impregnación progestínica principalmente, que es capaz de inhibir a todos o a la mayoría de los factores involucrados descritos en la bibliografía, que permiten al tejido endometrial implantarse en el peritoneo e iniciar la Endometriosis.

Conclusiones

Los resultados y los fundamentos expuestos en la discusión de la presente tesis permiten sostener que:

1. La endometriosis se asocia al cambio del modo reproductivo en la mujer a lo largo de su historia, desde que el nivel de exposición a la menstruación se situó por debajo de los 37 meses de amenorrea fisiológica, y desde que el número de nacimientos por mujer, fue de menos 4 nacimientos a término.
2. El aporte antropológico propuesto como mecanismo etiológico para la endometriosis es compatible y complementario con las teorías etiológicas más importantes sobre el origen de la enfermedad.
 - a. El mecanismo de la Menstruación retrógrada.
 - b. El mecanismo de la implantación del tejido endometrial en la superficie peritoneal.
3. Si bien no se ha compatibilizado este mecanismo antropológico con aquellos fundamentos que expliquen la endometriosis extra peritoneal o a distancia, por los mecanismos de metaplasia celómica, inducción o metástasis linfohemática, se puede afirmar que los fundamentos hormonales mencionados, pueden ser también suficientes para inhibir la aparición de

estos focos extraperitoneales, del mismo modo que en la bibliografía se describe la inhibición de los mecanismos involucrados en los implantes peritoneales.

Propuestas

Los resultados de este trabajo permiten proponer a la práctica clínica ginecológica que se investigue el factor antropológico en la anamnesis de todas las pacientes, en especial en aquellas cuyo motivo de consulta es el dolor pelviano y algomenorrea. En una patología como la endometriosis, cuyos rangos de prevalencia van desde un 5% a un 70%, si se consideran los límites de aumento de prevalencia encontrados en esta investigación de menos de 4 nacimientos y de menos de 37 meses de amenorrea fisiológica, y se le suma la presencia de dolor pelviano o algomenorrea, se podrá, con el simple uso de esta herramienta sindrómica, adjudicar a la paciente un mayor riesgo de padecer endometriosis.

En segundo lugar y también en el terreno diagnóstico pero desde la salud pública, esta patología tiene un retraso promedio de 4 años, entre la percepción del dolor hasta la primera consulta, y desde esta consulta otros 4 años de retraso hasta el diagnóstico. Se ha reportado 9 años de retraso diagnóstico en total en un estudio de la Endometriosis Association de EEUU, ⁷⁹ y entre 8 y 12 años en un estudio similar en el Reino Unido⁸⁰. Esta herramienta sindrómica: menos de 4 nacimientos, o de menos de 37 meses de amenorrea fisiológica, más dolor pélvico como motivo de consulta, posibilitaría la indicación de laparoscopia para este grupo de pacientes de mayor riesgo y así se podría optimizar el uso de los recursos económicos necesarios para su diagnóstico oportuno.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Arturo Ángel Arrighi quien fue mi jefe de servicio durante mi Residencia en Ginecología en el Hospital Italiano de Buenos Aires y por ello mi maestro en la medicina. Siendo yo muy joven, al finalizar mi residencia me sugirió que hiciera mi tesis doctoral sobre endometriosis. Él es uno de mis ideales como médico y como persona. Su erudición ha sido guía en mi vida al punto que puedo compararlo con Avicena, maestro de la Medicina y la Filosofía. Ha sido junto al Dr. Japaze director de esta tesis.

Al Profesor Dr. Hugo Japaze quien fue director de esta tesis. Le agradezco su gran generosidad porque sin conocerme, sólo por pedido del Profesor Dr. Arrighi accedió a dirigir este trabajo y dedicó muchas horas para ello. Su erudición en todos los campos del conocimiento es digna de encomio y también de Avicena. Creo y siento también que en los tiempos que vivimos debo agradecer su generosidad en tiempo y conocimientos. Dios me permita imitarlos, a él y al Prof. Arturo, devolviendo a otros lo que me fue dado. Sus sugerencias y consejos han sido imprescindibles para la concreción de esta tesis.

A la Dra. Amalia Josefina Gramajo de Martínez Moreno y a la Profesora Beatriz Mireya Barbieri quienes al inicio de mi ejercicio profesional me estimularon a estudiar sobre Antropología y me obsequiaron valiosos libros. Ambas fallecieron por Cáncer de mama o enfermedades asociadas bajo mi atención. Es posible que el Cáncer de mama se comporte bajo el mismo modelo etiológico que la endometriosis. A ambas mi más sincero agradecimiento.

A la Dra. Liliana Noemí Fracchia, Profesora de las asignaturas Tesis y Metodología de Investigación de la carrera del Doctorado, quien además de trasmitirme sus valiosísimos conocimientos técnicos, tuvo la virtud de despertar en mi la necesidad, la inquietud y la voluntad imprescindible para concretar la tesis. Es una de las docentes universitarias y científicas más valiosas que conozco. Finalmente fue designada tribunal evaluador de esta tesis.

Al Profesor Ricardo Teodoro Ricci. Profesor de las asignaturas Epistemología en el Doctorado y de Antropología en la facultad de medicina por sus importantes aportes a esta tesis y sus oportunas críticas como miembro de la comisión de supervisión que me permitieron corregir rumbos y mejorar el enfoque de la investigación. Por su condición de escritor y humanista. Por su amistad.

A la Dra. María Cristina Bazán de Cassella por sus valiosos consejos en la Comisión de Supervisión que me permitieron el equilibrio científico durante el desarrollo de la investigación.

Al Doctor Alberto Tasso, Doctor de la F.F. y L. UBA. Área Historia, Sociólogo, Docente de la Universidad Nacional de Santiago del Estero. Investigador del Coniset, por sus importantes consejos en lo formal, en la redacción de esta tesis y por su apoyo con material bibliográfico.

Al Dr. Hilton Drube. Antropólogo, ex. Director del Museo Antropológico Emilio y Duncan Wagner de Santiago del Estero, por su importante ayuda bibliográfica.

A la Profesora Marcela D'Urso de la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán, por su invaluable ayuda en los cálculos y uso de las herramientas estadísticas utilizadas en esta investigación.

A la Licenciada Patricia Vargas de la Cátedra de Metodología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán por su inestimable colaboración y asesoramiento sobre los enfoques metodológicos y en la corrección final de este trabajo. Ha sido absolutamente generosa en tiempo y esfuerzo en la concreción de esta tesis.

A la Dra. Alba Gómez y al Profesor Hugo Japaze por su ayuda en la edición fotográfica.

A los Dres. Elena Ochoa y Ernesto Petros, médicos patólogos santiagueños, quienes diagnosticaron todas las biopsias de esta investigación, por el interés puesto en el diagnóstico y revisión de los diagnósticos en esta tesis.

A Martín Carignano de Q-Soft, mi cuñado y a Carlos Aznárez, mi hermano por su ayuda en informática imprescindibles para la concreción de este trabajo.

A la Sra. Mirta Ramallo empleada de la Secretaría de Post Grado y al Sr. Juan Acosta de la Secretaría de la Carrera del Doctorado por su atención en el proceso administrativo del expediente de esta tesis.

A Susana mi esposa y a mis hijos Ricardo, Guadalupe, Dolores y Pilar por su comprensión, cariño y apoyo, sin los cuales no habría concretado este trabajo.

¹REFERENCIAS

- Chaunu P. *Historia y población. Un futuro sin porvenir*. Fondo de Cultura económica. Reimpresión. México 1996; 29.

²- Leakey RE. *Los orígenes del Hombre*. Aguilar S.A. de Ediciones. Madrid. 1980; 84-86.

³ - Darwin CH. *El Origen de las especies*. Obras maestras del Pensamiento Contemporáneo. Ed. Planeta-Agostini. Bs. As.1992; 111-112.

⁴- Stanley SM.; *Children of the Ice Age*. W. H. Freeman and Company. New York.1998;90-93.

⁵-Stanley SM. Ib idem. p. 147-175.

⁶- <http://cvc.cervantes.es/actcult/atapuerca/bibliografia.htm>

⁷-Leakey RE. *La formación de la Humanidad*. Vol. 1. Biblioteca de Divulgación Científica. Ed. Orbis. Hyspamerica. Buenos Aires 1986; 86-87.

⁸- Arrighi AA. *El envejecimiento de la mujer*. 3ra. Edición. Estudio Sigma SRL. Buenos Aires. 2009; 65.

⁹- Chaunu P. Ib idem. p.33.

¹⁰- Stanley SM; Ib idem. p. 154-155.

¹¹- Stanley SM. Ib idem. p. 158.

- ¹²- Marliac M y A. *La Prehistoria*. Editorial Everest. León. 1979.
- ¹³- Chaunu P. Ib idem. p. 34-35.
- ¹⁴- Stanley SM. Ib idem. p. 176.
- ¹⁵- Gómez Aranda JC. "La medicina en Egipto". Clases de Historia de la Medicina. Doctorado en Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. 2005.
- ¹⁶- Angel JL. "Paleodemography and Evolution". *Am J Physical Anthropology* 1969; 31(3): 343-353.
- ¹⁷- Angel JL. "The Bases of Paleodermography". *Am J Physical Anthropology*; 1969;30(3): 427-437.
- ¹⁸- Harris M. *Caníbales y Reyes*. Los orígenes de la cultura. Biblioteca Científica Salvat. Salvat Editores SA. Barcelona. 1986.
- ¹⁹- Boserup E. *Población y cambio tecnológico. Estudio de las tendencias a largo plazo*. Serie general. estudios y ensayos. Editorial Crítica. Grupo Editorial Grijalbo. Traducción castellana. Barcelona. 1984; 64.
- ²⁰- Chaunu. P. Ib idem. p. 53-54.
- ²¹- Panyella A. *El hombre origen y vida*. Ed. Dalmau y Jover SA. Barcelona. 1963; 147-148.
- ²²- Leroy-Gourham A. *Prehistoria del Arte Occidental*. Editorial Gustavo Gili S.A. Barcelona.1968; .42 -63.

- ²³- Wikipedia. Venus de Willendorf. Disponible en: www.wikipedia.org
- ²⁴- Wikipedia. Venus de Willendorf. Disponible en: www.wikipedia.org
- ²⁵- Wikipedia. Venus de Willendorf. Disponible en: www.wikipedia.org
- ²⁶- Leakey RE. *La formación*. Ib idem. p. 130-132.
- ²⁷- Coon CS. *La historia del Hombre*. Ediciones Guadarrama. Madrid.1968.
- ²⁸- Malinowski B. *The sexual life of savages in North-Western Melanesia*. Halcyon House. New York.1929.
- ²⁹- Morgan LH. *La Sociedad Primitiva*. `Editorial Lautaro. Buenos Aires.1946.
- ³⁰- Boserup E. Ib idem. p. 65.
- ³¹- Boserup E. Ib idem. p. 66.
- ³²- Boserup E. Ib idem. p. 67.
- ³³- Murdock GP. *Nuestros Contemporáneos Primitivos*. Fondo de Cultura Económica. Méjico DF. 1987; p.175.
- ³⁴- Murdock GP. IB ídem; 204.
- ³⁵- Murdock GP. Ib idem. p. 303.
- ³⁶- Murdock GP. Ib idem. p. 344.
- ³⁷- Murdock GP. Ib idem. p. 365.
- ³⁸- Murdock GP. Ib idem. p. 388.

³⁹- Murdock GP. Ib idem. p. 343.

⁴⁰- Murdock GP. Ib idem. p. 457.

⁴¹- Meggers BJ. *Amazonía, un paraíso ilusorio*. Siglo XXI Editores SA de CV. 4ta edición en español. México 1999; 79.

⁴²- Meggers BJ. Ib idem. p. 111.

⁴³- Meggers BJ. Ib idem. p. 123.

⁴⁴- Meggers BJ. Ib idem. p. 138.

⁴⁵- <http://cvc.cervantes.es/actcult/atapuerca/bibliografia.htm>

⁴⁶- [Chao S](#). "The effect of lactation on ovulation and fertility". *Clin Perinatol*. 1987; 14(1):39-50.

⁴⁷- Aznárez R. Berdaguer PA. "La lactancia en los tiempos modernos comparada con la de los pueblos primitivos y su posible rol etiológico en patología mamaria". Trabajo Póster. XI Jornadas Nacionales de Mastología. San Miguel de Tucumán.2010.Correo autor: caio@pccp.com.ar

⁴⁸- Gómez Aranda JC. "Prehistoria". Clases de Historia de la Medicina. Doctorado en Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. 2005.

⁴⁹- Meggers BJ. Ib idem. p. 99:111.

⁵⁰- Cohen MN. *Health and rise of civilization*. Yale University Press. Yale University. New Haven and London. 1989; 102.

⁵¹- Chaunu P. Ib idem. p. 36-37.

⁵²- Sampson JA. "The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of Endometrial (Mullerian) type". *Am.J obstet Gynecol.*1922;IV85): 451-512.

⁵³- Eraso E. Eraso M. Farias F. Historia de la Endometriosis. En: *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnostico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré. F. . Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006;(1): 29-32.

⁵⁴- Schorge JO. Schaffer JI. et Col. *Williams Gynecology*. Copyright ©by The McGraw-Hill Companies, Inc.. China. Cap. 9-10; 2008.

⁵⁵- Donnez J. Donnez O. Donnez PJ. Squifflet J. Patogenesis de la endometriosis: endometriosis Peritoneal, Ovarica, y adenomiosis rectovaginal. En: *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnostico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré F. . Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006;(8):112.

⁵⁶- Calatroni CJ. Ruiz V. *Ginecología*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1978; 402-409.

⁵⁷- Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*. 14th Edition. Electronic. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2007;(29):1138.

⁵⁸- D'Hooghe TMD. Debrock S. "Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons". *Human Reproduction*. 2002;8(1): 84-88.

⁵⁹- Augé L. Jofré. F. Etiopatogénia de la endometriosis. En: *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnostico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré F. Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006;(3): 41-52.

- Manzur T, Galliano S, Lahoz M, Toscano N, Porta M, Campos R, Nagle C. "Fenotipo histoquímico de las células foliculares y Endometrio durante la Ontogénesis. Probabilidad de un origen congénito de la endometriosis ovárica". *Medicina*. 2007;67(Supl 1):99.

⁶¹- Augé L. Jofré F. Etiopatogénia de la endometriosis. En *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnóstico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré. F. Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006; 43.

⁶²- Kyama C. Debrock S. Mwenda JM. D'Hooghe J, T. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1: 123.

⁶³- Mural J. Epidemiología de la Endometriosis. En: *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnóstico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré F. Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006; 33-40.

⁶⁴- Farquhar C. "Endometriosis. Clinical Review". *BMJ* 2007;334:249-253.

⁶⁵- Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. "Prevalence of endometriosis adolescent girls with chronic pelvis pain not responding to conventional therapy". *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997;10(4): 199-202.

⁶⁶- Molgaard CA. Golbeck AL. "Current concepts in endometriosis". *West J Med*. 1985;143: 42-46.

⁶⁷- D' Hooghe TM. Bambra CS. De Jonge I. Lauweriyns JM. Konincks PR. "The prevalence of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio Anubis*, *Papio cynocephalus*) increases with the duration of captivity". *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75 (2): 98-101.

- ⁶⁸- Cramer DW. Missmer SA. "The Epidemiology of Endometriosis". *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;955: 11-22.
- ⁶⁹- Meggers BJ. *Ib idem*. p. 154.
- ⁷⁰- Carignano, M. www.qmedicos.com.ar
- ⁷¹- Auge L. "Genética y Endometriosis". *Revista SAEGRE*. 2008; 22: 20-23.
- ⁷²- Giudice LC. "Genomics' role in understanding the pathogenesis of endometriosis". *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):119-124.
- ⁷³- Guo SW. Wu Y. Strawn E. Basir Z. Wang Y. Halverson G. Montgomery K. Kajdacsy-Balla A. "Genomic alterations in the endometrium may be a proximate cause for endometriosis". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116(1): 89-99.
- ⁷⁴- Attia GR. Zeitoun K. Edwards D. Johns A. Carr B. Bulun SE. "Progesterone Receptor Isoform A But Not B Is Expressed in Endometriosis". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8): 2897-2902.
- ⁷⁵- Igarashi TM. Bruner-Tran KL. Yeaman GR. Lessey BA. Edwards DP. Eisemberg E Osteen KG. "Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin". *Fertil Steril* . 2005;84(1):67-74.
- ⁷⁶- Llad RS. Fleming SD. Bebington CR. and Murphy CR. "Ubiquitin is associated with the survival of ectopic stromal cells in endometriosis". *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2: 69.
- ⁷⁷- Gazvani R. Templeton A. "New considerations for the pathogenesis of Endometriosis". *International Journal of Gynaecol Obstet*. 2002;76(2):17-26.

- Meresman GF. Augé L. Barañao RI. Lombardi E. Tesone M. Sueldo C. "Oral Contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis". *Fertil Steril*. 2002;77(6): 1141-1147.

⁷⁹- Alkolombre P. Aspectos psicológicos del dolor pelviano en endometriosis. En: *Endometriosis. Fundamentos Etiopatogénicos, diagnóstico y tratamiento*. 1ª Edición, de Augé L. Jofré F. Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Rosario. 2006;(12):66.

⁸⁰ - **Pugsley Z. Ballard K.** "Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis". *Br J Gen Pract.* 2007;**57(539): 470-476.**

BIBLIOGRAFÍA

- Beaglehole R. Bonita R. Kjellström. *Epidemiología Básica*. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 551.OPS. OMS. Washington DC.1994.
- Bottaso O. *Lo esencial en investigación clínica. Una introducción a las ciencias biológicas y médicas*. Serie estudios sociales. Primera edición. Editorial Homo sapiens. Rosario. Argentina.2002.
- Brown RE. “Breast-feeding and family planning: a review of the relationships between breast-feeding and family planning”. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(1): 162-171.
- Bulun SE. Zeitoun KM. Takayama K. Sasano H. “Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance”. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2000;25(1): 35-42.
- Bunge M. *La ciencia, su método y su filosofía*. Ediciones Siglo Veinte. Buenos Aires. 1986.
-
- Chao S. “The effect of lactation on ovulation and fertility”. *Clin Perinatol*. 1987;14(1): 39-50.
-
- Child TJ. Tan SL. “Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment”. *Drugs*. 2001;61(12):1735-1750.
- CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. WHO Conference. Geneva. 2002.
- D'Hooghe TM. Debrock S. Meuleman C. Hill JA. Mwenda JM. “Future directions in endometriosis research”. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003; 30(1): 221-244.

- Eco U. *Como se hace una tesis*. Editorial Gedisa. Veintidós ediciones. Barcelona.1998.
- Fazleabas AT. Brudney A. Gurates B. Chai D. Bulun S. “A modified baboon model for endometriosis”. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:308-317.
- García Manero M. Olartecoechea B. Royo Manero P. Aubá M. López G. “Endometriosis”. *Revista de Medicina. Univ. Navarra*. 2009 Apr-Jun; 53(2):4-7.
- Gateley CA. Bundred NJ. West RR. Mansel RE. “A case control study of factors associated with macroscopic breast cysts”. *Eur J Cancer*. 1992;28(1):125-127.

Giudice LC. Tazuke SI. Swiersz L. “Status of current research on endometriosis”. *J Reprod Med*. 1998 Mar; 43(3 Suppl): 252-262.

Hastings JM. Fazleabas AT. “A baboon model for endometriosis: implications for fertility”. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2006.

- Haney AF. “Endometriosis-associated infertility”. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1993;7(4): 791-812.

Howie PW. “Natural regulation of fertility”. *Br Med Bull*. 1993 Jan; 49(1):182-99.

Immerman RS. Mackey WC. “Perspectives on human attachment (pair bonding): Eve’s unique legacy of a canine analogue”. *Evolutionary Psychology human-nature*. 2003;1: 138-154.

J Floor Anthoni .Oceanography: Oceans, continental drift and the origins of oceans. (2000)www.seafriends.org.nz/oceano/oceans.htm

Kennedy KI. Kotelchuck M. “Policy considerations for the introduction and promotion of the lactational amenorrhea method: advantages and disadvantages of LAM”. *J Hum Lact*. 1998;14(3): 191-203.

- Klimovsky G. *Las desventuras del conocimiento científico. Una Introducción a la epistemología*. Az Editora. Quinta edición. Buenos Aires. 2001.
- Kruitwagen RF. “Menstruation as the pelvic agresor”. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1993;7(4): 687-700.
- Lagmanovich D. *La elaboración de la Tesis*. Ediciones del Rectorado. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. Argentina.1998.

- Leakey RE. *La formación de la Humanidad*. Volumen II. Biblioteca de divulgación científica. Ed. Orbis. Hyspamerica. Buenos Aires. 1986.
- Mahmood TA. Templeton A. "Prevalence and genesis of endometriosis". *Hum Reprod*. 1991;6(4): 544-549.

Mead M. *Adolescencia, sexo y cultura en Samoa*. Obras maestras del pensamiento contemporáneo. Ed. Planeta-Agostini. Buenos Aires. 1993.

Mirkin D. Murphy-Barron C. Iwasaki K. "Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis". ***J Manag Care Pharm.* 2007;13(3): 262-272.**

- Molgaard CA. Golbeck. AL. "Current concepts in endometriosis". *West J Med*. 1985;143: 42-46.
- Molnar P. "Closing of the Central American Seaway and the Ice Age: A critical review". *Paleoceanography*. 2008; vol23.

Mondot-bernard J. "Fertility and breast-feeding in Africa". ***Afr Environ.* 1981;(14-16): 131-150.**

- Nagata C. Hu YH. Shimizu H. "Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan". *Jpn J Cancer Res*. 1995;86(10): 910-915.

Newham AP. van der Spuy ZM. Nugent F. "Laparoscopic findings in women with chronic pelvic pain". ***S Afr Med J.* 1996;86(9 Suppl): 1200-1203.**

- Nielsen O. "Gulf Stream born 3 million years ago?"
<http://my.opera.com/nielsol/blog/2008/07/20/gulf-stream-born-3-million-years-ago>

Sangi-Haghpeykar H. Poindexter AN. 3rd. "Epidemiology of endometriosis among parous women". *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85: 983-992.

- Scarre C. "Modeling prehistoric population: The case of Neolithic Brittany. *Journal of Anthropological Archaeology*. 2001;20:285-313.
- Short RV. "Lactational infertility in family planning". *Ann Med*. 1993;25(2): 175-180.

- Spoor F. Leakey MG. Gathogo PN. Brown FH. Antón SC. McDougall I. Kiarie C. Manthi FK. Leakey LN. "Implications of new early Homo fossils from Ilkeret, east of Lake Turkana, Kenya". *Nature*. 2007;448: 688-691.
- Talamini R. Franceschi S. La Vecchia C. Negri E. Borsa L. Montella M. Falcini F. Conti E. Rossi C. "The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause". *Eur J Cancer*. 1996.;32A(12): 2181-2182.
- Vekemans M. "Postpartum contraception: the lactational amenorrhea method". *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997;2(2): 105-111.

Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2004 Apr;18(2):177-200.

Wade KB, Sevilla F, Labbok MH. Integrating the Lactational Amenorrhea Method into a family planning program in Ecuador. **Stud Fam Plann**. 1994 May-Jun;25(3):162-175.

- Wardle PG; Hull MG; *Is endometriosis a disease?*. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bristol, UK. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993 Dec;7(4):673-685.
- Wyss P, Maroni E. *The risk of conception during lactation*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1993 Dec;53(12):825-828.
- www.fhi.org/sp/rh/faqs/lam_faq.htm

ANEXOS

Anexo 1



Universidad Nacional de Tucumán – Facultad de Medicina
Secretaría de Posgrado



ACTA

--- En la Ciudad de San Miguel de Tucumán, a 16.días del mes de marzo .del año 2012., siendo las 10 .horas en el aula de posgrado de la Facultad de Medicina, se reúne el jurado, integrado por los Dres. RENE DEL CASTILLO, LILIANA FRACCHIA y SUSANA RODRIGUEZ PRADOS, para dictaminar sobre el trabajo de Tesis presentado por el Sr Medico Ricardo Aznáres titulado: **“El Cambio en el modo reproductivo de la mujer como etiología de la endometriosis.”**, para optar al Grado Académico Superior de Doctor en Medicina. Se encuentran presentes el Profesor médico Ricardo Teodoro Ricci., Miembro de la Comisión de Supervisión, quien actuó de acuerdo con la reglamentación vigente (Resol. .H.C.S. n°: 1911/2004) como Jurado Titular sin voto en las deliberaciones del Jurado, el Señor Director Asociado del trabajo de tesis, Profesor Dr. Hugo Japaze, .Personal Docente y Público en General, Como consta en el acta precedente, el Jurado ha aceptado el presente trabajo, por lo que el/a aspirante sostuvo la defensa de su Tesis en sesión pública y solemne.-----

--- El jurado destaca que:

1- El texto de la tesis, con una escritura adecuada, contempló los antecedentes históricos relacionados con la fertilidad femenina e hizo un planteo antropológico de la Endometriosis que resultó muy claro y ameno, ilustrado con estética y calidad. La justificación del tema y la propuesta metodológica fueron muy acertadas. Las conclusiones y discusión concretaron en forma excelente los objetivos planteados.--

2- La exposición oral se concretó en 45 minutos, Fue clara, amena y precisa, con dominio del tema incluyendo acabado conocimiento de la literatura sobre el tema, con excelente dicción y actitud sólida y sobria. Respondió a las preguntas del jurado con seguridad y convicción.-----





3- Consideramos que la tesis es relevante por la originalidad del planteo, el conocimiento generado y sobre todo por que aporta una herramienta sindrómica sencilla, clara y aplicable en el diagnóstico temprano de las pacientes con Endometriosis. -----

Por lo antes expuesto, este Jurado otorga, por unanimidad, al presente trabajo de Tesis la calificación de 10 (Diez) Sobresaliente -----

Grado obtenido Doctor en Medicina-----

--- Se firma para constancia.-----

Dra. Liliana Fracchia

Dra. Susana Rodríguez Prados

Dr. René Del Castillo





Sanatorio
Norte

25 de mayo 138 Santiago del Estero C. P. (4200) Tel. 0385-4224722/4999

Santiago del Estero, 5 de Octubre del 2007

Al
Dr. Ricardo Aznárez
Servicio de Ginecología
Sanatorio Norte SRL

Por la presente me dirijo a Ud. En respuesta a su nota del día de la fecha con el objeto de autorizar el uso de la información de la historia clínica de los pacientes del consultorio de Ginecología en las condiciones y para los fines solicitados en su presentación.

Sin otro particular hacemos propicia la oportunidad para saludarlo muy atte.


Dr. Renato Hugo Bolzon
Director Médico
Sanatorio Norte S.R.L.

Anexo 3:

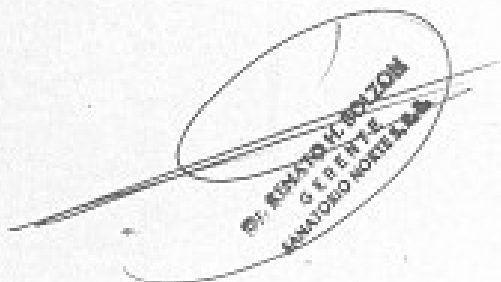
Folio 10

Santiago del Estero, 3 de octubre del 2007

Al Señor Director de Sanatorio Norte SRL
Dr. Renato Hugo Bolzón
Presente

El que suscribe, Ricardo Aznárez DNI 11833854, Médico, especialista en Ginecología, MP 0620, médico de esa institución, Doctorando en Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT), tiene el agrado de dirigirse a Ud. con el objeto de solicitar autorización para utilizar información de pacientes de la historia clínica ambulatoria (ficha clínica) del consultorio de ginecología de la institución para la realización el trabajo final de Tesis Doctoral para dicha Universidad, en un todo de acuerdo con las normas de Bioética vigentes a la fecha en la República Argentina. Motiva la presente solicitud expresas exigencias de la Reglamentación de la Carrera de Doctorado en Medicina de la UNT.

Sin otro particular le saluda con su consideración más distinguida-


Dr. RENATO H. BOLZÓN
G. y P. E. I. E.
SANATORIO NORTE S.R.L.


RICARDO AZNAREZ
Especialista en Ginecología
M.P. 0620 - Cód. 914

Anexo 4:

San Miguel de Tucumán, 16 de Noviembre del 2009

A la Señora Presidente de
La Comisión de Bioética de la

Facultad de Medicina de la
Universidad Nacional de Tucumán
Prof. Dra. Cristina Bazán de Casella
S / D.

Ref.: Dictamen sobre normas éticas propuestas en el Protocolo de investigación o plan de Tesis Expte. Nro: 82675/04. Doctorado Estructurado en Medicina

Tengo el agrado de dirigirme a UD. y por su intermedio a los miembros de la Comisión que tan dignamente preside, con el objeto de solicitarle se dictamine si las normas de Bioética planteadas en la confección de mi protocolo de investigación *El cambio en el modo reproductivo en la mujer como etiología de Endometriosis*, que he presentado en la Carrera del Doctorado Estructurado en Medicina para optar por el Título Académico de Doctor en Medicina, son adecuadas y suficientes. Para ello se adjunta a la presente el protocolo de investigación o plan de tesis, donde puede verse las características de la investigación, también adjunto la solicitud de autorización para el uso de la información contenida en las historias clínicas de las pacientes incluidas en la misma, del Consultorio de Ginecología de Sanatorio Norte de Santiago del Estero y también adjunto la autorización para uso de esa información por parte del Director Médico de dicha institución. Estas actuaciones constan en el expediente de la carrera del Doctorado Nro: 82675/04. El Plan de Tesis es un análisis de datos retrospectivo, más precisamente se trata de un *estudio observacional, analítico de casos y controles*.

En la investigación se realizó también una encuesta enviada para responder por correo en la que se buscó completar datos que no se encontraban en las historias clínicas de los casos y controles, y la misma era a su vez un consentimiento para la utilización de esos datos. Lamentablemente de las alrededor de 400 encuestas enviadas solo fueron respondidas cerca de 120 devueltas en papel, y 10 contestadas por correo electrónico, y solo devueltas por dirección incorrecta alrededor de 30 encuestas. Adjunto copias de 2 encuestas para su análisis. La provincia de Santiago del Estero es extensa, tiene malas rutas y comunicaciones y no es usual realizar encuestas de este tipo. Actualmente se está realizando la misma encuesta pero via telefónica personalmente por el suscripto, sobre la misma información.

Por todo ello solicito se dictamine:

1- Si para el tipo de investigación y datos utilizados es adecuado y suficiente con la autorización del Director Médico de la Institución.

2- En caso de dictamen adverso al punto 1, si se considera adecuado y suficiente la información brindada a la paciente y la autorización dada por las mismas al suscribir la encuesta. En dicho caso si solo se puede usar la información de las historias clínicas de los casos que respondieron la encuesta.

3- Si en la encuesta telefónica se requiere una confirmación formal de la encuestada (conformidad firmada, o por correo electrónico u otro medio).

Sin otro particular aprovecho la oportunidad para saludar a los señores miembros de la Comisión con mi consideración más distinguida

Ricardo Aznárez

Doctorando

Carrera del doctorado Estructurado en Medicina

Facultad de Medicina.

Universidad Nacional de Tucumán