



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE CLÍNICAS “DR. MANUEL QUINTELA”

Escuela de Graduados

Clinica Ginecotológica “B”

Prof. Dr. Francisco Coppola

Endometriosis: Nuevos paradigmas

Monografía final

Postgrado de Ginecología

Año 2022

Dra. María Sofía Silva

Residente de Ginecología

Índice

I. Fundamento teórico

I.I. Introducción	4
I.II Epidemiología.....	6
I.III Factores de riesgo.....	6
I.IV Etiopatogenia.....	10
I.V Fisiopatología.....	11
I.VI Diagnóstico	14
I.VI.a Síntomas.....	14
I.VI.b Examen físico.....	16
I.VI.c Pruebas diagnósticas	16
I.VII Historia natural	20
I.VIII Anatomía patológica.....	20
I.IX Diagnóstico diferencial	23
I.X Clasificación	24
I.XI Complicaciones	25

II. Tratamiento

II.I Conducta Expectante	26
II.II Tratamiento Médico	26
II.II.a Antinflamatorios no esteroideos (AINES)	27
II.II.b Terapia hormonal	28
II.II.i Anticonceptivos orales combinados (ACO)	29
II.II.ii Progestágenos	29
II.II.iii Agonista de la GnRH	33
II.II.iv Antagonistas de la GnRH	34
II.II.v Inhibidores de la aromatasa	35

MONOGRAFIA FINAL – POSGRADO EN GINECOLOGIA

II.III. Tratamiento quirúrgico	36
II.III.a Tratamiento quirúrgico vs tratamiento médico	36
II.III.b Ablación vs escisión	37
II.III.c Endometriosis peritoneal superficial	37
II.III.d Interrupción quirúrgica de vías nerviosas pélvicas	38
II.III.e Cirugía para el endometrioma de ovario	38
II.III.f Cirugía para la endometriosis profunda	39
II.IV Tratamiento radical	41
II.V Terapias médicas adjuntas a la cirugía	42
II.V.a Tratamiento médico preoperatorio	42
II.V.b Tratamiento médico postoperatorio	42
II.V.c Tratamiento médico vs quirúrgico	42
II.VI Estrategias de manejo no médico	43
II.VI.a Acupuntura	43
II.VI.b Terapias físicas	44
II.VI.c Ejercicio	45
II.VI.d Electroterapia	45
II.VI.e Intervenciones psicológicas	46
II.VI.f Nutrición	46
II.VI.g Medicina Tradicional China	48
II. VII Endometrosis e infertilidad	49
III. Conclusión	50
IV. Anexo	52
V. Bibliografía	54

I. FUNDAMENTO TEÓRICO

I.I Introducción

La endometriosis es una de las áreas de mayor estudio en ginecología en los últimos años al ser una entidad causante de dolor pélvico crónico e infertilidad, su comienzo insidioso y a menudo, naturaleza progresiva determinan un gran impacto en la calidad de vida de las pacientes.

La endometriosis es una enfermedad crónica, benigna, de tipo inflamatorio caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina (1).

El establecimiento y crecimiento de dicho tejido endometriósico depende de los estrógenos (2), por lo que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, aunque las consecuencias clínicas de esta patología y su manejo pueden perdurar aun en la menopausia.

Las lesiones se localizan típicamente a nivel de la pelvis, pero pueden ubicarse en múltiples sitios, incluidos intestino, diafragma, cerebro y cavidad pleural. (3)

En cuanto al diagnóstico de esta patología la nueva evidencia sugiere realizar el planteo clínico de esta entidad, abalando incluso el inicio de un tratamiento empírico para mejorar los síntomas, al contrario de lo que se recomendaba hasta hace muy poco, sobre la relevancia de la laparoscopia como prueba Gold standard confirmatoria, de igual manera no está en desuso ya que mantiene indicaciones puntuales. (4)

Se desconoce la prevalencia exacta de la endometriosis, sin embargo, diversos estudios poblacionales han encontrado que varía entre el 2 y el 10 % en la población general femenina, en mujeres infértiles hasta el 50 % y llega hasta 80% en mujeres con infertilidad inexplicada, es decir aproximadamente 190 millones de mujeres y adolescentes en todo el mundo se ven afectadas por la enfermedad durante la edad reproductiva, aunque algunas mujeres pueden padecerla más allá de la menopausia (4)(5)(6)(7)

El diagnóstico de esta entidad es complejo y desafiante, existe un periodo de retraso diagnóstico de entre 8 y 12 años secundario a la presentación clínica variable de esta enfermedad: en etapas iniciales hasta 7% de las pacientes pueden ser asintomáticas,

obteniendo el diagnóstico en procedimientos quirúrgicos abdominales por causas no relacionadas e incluso procedimientos no ginecológicos; otro grupo de pacientes son diagnosticadas por estudios de dolor pélvico crónico o infertilidad. Casi dos tercios de las pacientes afectadas por esta patología son adolescentes, en las que las manifestaciones clínicas más frecuentes son la dismenorrea y el dolor pélvico crónico y en la mayoría de casos son refractarias al tratamiento analgésico con antiinflamatorios no esteroideos. La prevalencia de endometriosis en adolescentes con dolor pélvico crónico varía entre 25 al 50%, y hasta 75% de las adolescentes que no responden al tratamiento médico frente a la clínica de dolor.

Las opciones terapéuticas van desde mejorar los síntomas del dolor y las perspectivas de fertilidad por medio de la supresión hormonal de los niveles de estrógenos endógenos, induciendo los efectos proapoptóticos y antiinflamatorios del tejido endometriósico, la extirpación quirúrgica, la destrucción de las lesiones o liberación de las adherencias causadas por la endometriosis o hasta el manejo de los síndromes de dolor pélvico crónico. (8)

La naturaleza desafiante de la endometriosis, en parte, se deriva de una comprensión aún limitada de su fisiopatología.

La relación entre la extensión de la enfermedad y el grado de síntomas, su efecto sobre la fertilidad y su tratamiento más apropiado aún siguen sin determinarse. (4)

I.II Epidemiología

La prevalencia de endometriosis en la población general es difícil de cuantificar dado la ambigüedad de los síntomas y a la necesidad de visualización quirúrgica y confirmación histopatológica que se recomendaba hasta hace muy poco para lograr el diagnóstico definitivo. Gracias a la laparoscopia se ha podido determinar que la endometriosis es una entidad que se presenta aproximadamente en el 12 al 32% de las mujeres en edad reproductiva quienes se han sometido a este procedimiento para determinar la causa del dolor pélvico, en el 50% de las mujeres en estudio de infertilidad y en el 50% de las adolescentes a quienes se les realiza este procedimiento para la evaluación de dolor pélvico crónico o dismenorrea. (4)(9)

I.III Factores de riesgo

La etiología de la endometriosis no está bien definida aún y a pesar del constante esfuerzo de los clínicos e investigadores, la endometriosis permanece como un tema controversial. La predisposición genética, las toxinas del ambiente, los factores hormonales y la deficiencia inmune son considerados como posibles factores que contribuyen en la patogénesis de la enfermedad (10) , así mismo existen otros factores de riesgo que pueden predisponer a padecerla como: bajo peso al nacer, menarca temprana, menopausia tardía, ciclos menstruales cortos, nuliparidad, sangrado menstrual abundante, obstrucción al flujo menstrual, índice de masa corporal disminuido y el consumo de carnes rojas y grasas trans. Se ha determinado una mayor incidencia de endometriosis en mujeres de raza blanca y asiáticas en comparación con mujeres hispanas o afrodescendientes (11) (12)(13)(14), aunque algunos autores no asocian diferencias étnicas (15).

De los factores de riesgo mencionados se encontró en la evidencia que:

La **edad** promedio en que se diagnostica la endometriosis parece situarse entre los 25 y 29 años (16). El estudio multicéntrico ENDOCAN reporta a la edad como factor de riesgo para el desarrollo de endometriosis, observando que el riesgo aumentaba a medida que se consideraban a pacientes de mayores edades. En población de pacientes mayores de 25 años se valoró un riesgo de padecer endometriosis de POR (prevalence odds ratio): 1,33. (15). La endometriosis afecta a pacientes en edad reproductiva, siendo raro su hallazgo en la postmenopausia y muy raro antes de la menarca. (58)

En cuanto los **antecedentes familiares**, Goodall en 1943 fue el primero en sugerir la posibilidad de una tendencia familiar para la endometriosis (17). Desde entonces varios

investigadores han intentado demostrar una tendencia genética, pero en base a casos aislados o estudios retrospectivos.

La tendencia familiar parece seguir un patrón hereditario materno, hecho confirmado por Treloar (19). Kashima (18) quienes sugieren la existencia de un factor genético responsable de la patogenia de la endometriosis. Muy recientemente, Krina Zondervan (20) y otros investigadores del International Endogene Consortium, publican un estudio multicéntrico desarrollado en EEUU, Reino Unido y Australia. Estudiaron el genoma de 5586 pacientes portadoras de endometriosis y de 9331 pacientes control, en donde se hallaron dos alteraciones genéticas en el grupo de pacientes portadoras de endometriosis. Estas dos alteraciones genéticas aumentarían el riesgo de sufrir la enfermedad. La primera alteración genética es una variante en el cromosoma 7, que sería responsable de la regulación de los genes involucrados en el desarrollo de la mucosa del útero. La segunda alteración se encuentra en el cromosoma 1, cerca del gen WNT4, importante para el metabolismo hormonal y el desarrollo del aparato reproductor femenino, especialmente los ovarios. (58)

En cuanto a los **hábitos** algunos autores han descrito que la prevalencia de endometriosis es menor en pacientes que presentan hábitos personales tales como el consumo de cigarrillos o el ejercicio, debido a que éstos estarían relacionados con niveles bajos de estrógenos (21)(22). Sin embargo, en un estudio realizado por Vessey (23) no se encontró asociación entre endometriosis, clases sociales y consumo de cigarrillos. En otro estudio, Berubé (24) no sólo confirmó la falta de asociación entre hábitos dietéticos y la endometriosis, sino que además sugirió una asociación inversa entre Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de endometriosis (15)(58). El estudio ENDOCAN reporta como factor de riesgo el consumo de cantidades superiores a 300 mg de cafeína al día (15)(58).

La endometriosis parece estar relacionada con las **características del ciclo menstrual**. En general, el riesgo de desarrollar endometriosis parece incrementarse cuando las mujeres presentan ciclos poli y/o hipermenorreicos. Varios trabajos apoyan esta afirmación, basándose en que aquellas mujeres con estas características tienen una mayor cantidad de flujo menstrual favoreciendo la siembra de células endometriales. Los factores de riesgo encontrados por el estudio ENDOCAN, que aumentaron la posibilidad de hallar endometriosis fueron: menarca precoz (< a 13 años; POR = 1,73), ciclos cortos (< a 28 días, POR = 1,63) y duración de las reglas (> a 5 días) (15). También se ha observado que la endometriosis está inversamente relacionada con la paridad, sugiriendo que el embarazo tiene un papel protector de la enfermedad (24). De hecho, las lesiones endometriósicas se mantienen estables o incluso

retroceden durante el embarazo. El Grupo Italiano para el Estudio de la Endometriosis plantea que los niveles elevados de estrógenos y progesterona durante el embarazo, protegen a las mujeres del crecimiento de los focos endometriósicos (niveles aumentados en forma continua, no cíclica). Este hecho es apoyado por la observación de Eskenazi, de que la prevalencia de la endometriosis es relativamente más baja entre las mujeres multíparas (21). El estudio multicéntrico ENDOCAN informa como factor protector para la endometriosis el antecedente de embarazo anterior a la hipofertilidad (POR=0,61) (15). El desarrollo de la endometriosis en los primeros cinco años después de la menarca ha sido asociado con una alta tasa de anomalías que obstruyen el tracto genital. Estas incluyen la presencia de cuernos uterinos rudimentarios y obstruidos, estenosis del canal cervical, atresia cervical, agenesia vaginal o himen imperforado. Esto explica que las mujeres que presentan anomalías müllerianas, desarrollen más frecuentemente endometriosis que aquellas que no lo tienen (77 vs 37%) (25)(58).

Con respecto a los **factores ambientales**, Berger y col. informan una mayor incidencia de endometriosis en mujeres expuestas intra útero al Dietilestilbestrol (DES) (26)(58), aunque en otros estudios no encuentran dicha asociación (27)(58). Estudios más recientes (28), han confirmado que la exposición al DES se asocia a estenosis cervical, anormalidades de la musculatura uterina y alteración de la expresión de receptores de estrógenos. También se ha demostrado que aquellas pacientes con alteraciones vaginales relacionadas a la exposición intra útero a DES presentan una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, la relación entre el DES y la endometriosis resulta de la combinación de la menstruación retrógrada, la disfunción inmunológica y la exposición a concentraciones elevadas de estrógenos.

El incremento de la incidencia de endometriosis en países industrializados ha sido relacionado con la dioxina, uno de los principales componentes de la polución (29). Las dioxinas son químicos sintéticos con alto poder carcinógeno. Son un sub producto de los procesos industriales que utilizan cloro. Luego de formadas, se unen a los productos de la cadena alimentaria. Un estudio de 1992 analizó los monos Rhesus expuestos durante cuatro años a 5 ppm y 25 ppm de TCDD, la forma más tóxica de las dioxinas (30). La conclusión de este estudio es que "la incidencia de la endometriosis se correlaciona directamente con la exposición a dioxinas y la gravedad de la enfermedad dependía de la dosis administrada" (30). Este estudio demostró que "la exposición crónica a la sustancia química tóxica dioxina está directamente relacionada con una mayor incidencia en el desarrollo de la endometriosis en monos Rhesus " (30). Además de estos hallazgos, los monos expuestos a las dioxinas

mostraron anomalías inmunológicas y alteración de la microflora gastrointestinal, similar a los observados en mujeres con endometriosis (31). Son varios los estudios experimentales que afirman que las dioxinas afectan negativamente a la producción de citoquinas, las cuales participan en la fisiología uterina (32)(33)(34)(35)(36)(37)(38). Las dioxinas parecen "encender" genes que promueven la inflamación, y alterar los procesos normales de crecimiento que puede conducir al desarrollo y la progresión de endometriosis (39)(40)(58). Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros estudios (41)(42).

Según estos estudios se plantean como **factores protectores** la multiparidad, intervalos prolongados de lactancia materna, la menarca tardía, el consumo de frutas, verduras y ácidos grasos de cadena larga omega 3. (4)(58)

I.IV Etiopatogenia

El conocimiento de la etiopatogenia de la endometriosis continúa siendo un misterio. Se han propuesto varias teorías tratando de explicar el origen de la endometriosis.

Uno de los primeros autores en reconocer esta patología fue Sampson en 1927, quien describió la endometriosis como la presencia de implantes ectópicos menstruales que llegaban a la cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio (43). Desde entonces se han propuesto múltiples teorías para comprender mejor la enfermedad y lograr un enfoque terapéutico asertivo, sin embargo, ninguna ha podido explicar por completo la etiopatogenia de todas las formas de la enfermedad.

Las teorías etiológicas aceptadas actualmente sugieren una interacción genética y ambiental, la existencia de polimorfismos genéticos que podrían aumentar el riesgo de la enfermedad y alteraciones importantes en el sistema inmunológico, incluyendo los factores ambientales como la exposición a toxinas del ambiente, que permitiría la persistencia de implantes endometriósicos en el revestimiento peritoneal (44)(45).

En cuanto a las teorías propuestas en la etiopatogenia, se describirán las más aceptadas:

Teoría de la implantación (Sampson): describe la existencia de flujo retrógrado a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal que genera la mezcla de sangre producto de la menstruación y tejido endometrial. Brosens y Benagiano plantearon que el primer episodio de flujo retrógrado sucede al nacer cuando ocurre sangrado por privación hormonal asociado al cierre del orificio cervical interno y al espesor del moco cervical, por tanto, no puede drenar de forma normal hacia el exterior y pasa a cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio para generar implantes ectópicos que permanecerán inactivos hasta la producción de hormonas sexuales en la pubertad (51). Estos implantes generan reacciones inflamatorias que se cronifican y provocan adherencias pélvicas, dolor e infertilidad. (52)

Teoría celómica (Meyer): descrita como la metaplasia celómica, células residuales de la migración embrionaria del conducto Müller mantienen la capacidad de convertirse en lesiones endometriósicas bajo la influencia de estrógenos. Aquí se describen además los procesos metaplásicos inducidos por sustancias químicas y disruptores endócrinos que generan transformación de tejido peritoneal normal en tejido endometrial ectópico. Algunos investigadores sugieren que las células madre progenitoras extrauterinas derivadas de médula ósea son posibles fuentes de tejido endometriósico ectópico, esto explicado por qué estas

células poseen un fenotipo denominado “más agresivo” con mayor potencial de proliferación e invasión, intensificado por los procesos inflamatorios locales. (53)(54)

Teoría de la metástasis benigna (Halban): describe que la presencia de implantes endometriales en tejido peritoneal o fuera de él, se producen por diseminación de células endometriales por vías hematógenas o linfáticas. Esta teoría fue demostrada tras la identificación de flujo linfático desde el cuerpo uterino hacia ovarios que sería fundamental en la endometriosis ovárica, y el hallazgo de tejido endometrial en 6 al 7% de las pacientes sometidas a linfadenectomía. Esta teoría también explica la presencia de tejido endometrial ectópico en estructuras fuera de la pelvis como hueso, pulmón y cerebro (55)(56).

I.V Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología se plantea que las lesiones endometriósicas superficiales y profundas se mantienen mediante mecanismos que interactúan de forma estrecha para facilitar el desarrollo de la enfermedad y las manifestaciones clínicas asociadas.

En la endometriosis aumentan las concentraciones de células inflamatorias en la cavidad peritoneal, esto predispone inicialmente a una reacción inflamatoria aguda que se asocia al reclutamiento y activación de subconjuntos de linfocitos T helper tipo 1 y linfocitos T reguladores que contribuyen a la formación de adherencias peritoneales (46). Posteriormente aumenta la secreción de macrófagos activados, la producción de una proteína similar a la haptoglobina que se une a macrófagos reduce su capacidad fagocítica. La presencia del factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1b, IL-6 e IL-8 contribuyen al daño espermático, la IL-6 determina además alteración de la motilidad espermática. También se ha descrito en pacientes infértiles con endometriosis un incremento notorio en la producción de una enzima metabolizadora de AMPc y citoquinas reguladas por fosfodiesterasa 4 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, IL1B, TNFA). (8). Se ha demostrado la existencia de una producción marcadamente aumentada de citoquinas pertenecientes a la respuesta inflamatoria tipo I (CXCL10, IFN-a y TNFA) y tipo II (IL4, IL5 e IL13), así como citoquinas con funciones en la migración de monocitos y macrófagos en el sitio inflamatorio (CCL2, CCL3, CCL4 y CCL5) por células endometriales eutópicas no inmunes, lo que sugiere un estado denominado “nicho inflamatorio hiperactivo” generando un medio hostil para la implantación embrionaria. El estrés oxidativo, las prostaglandinas y las citoquinas pueden interferir con la interacción entre los espermatozoides y ovocitos, afectar el desarrollo del embrión y dificultar la implantación.

En cuanto a la supervivencia de las células endometriales, se logra a través de la sobreexpresión del gen antiapoptótico BCL-2 en el endometrio eutópico y ectópico de mujeres afectadas. La disminución de la apoptosis contribuye al aumento de la proliferación de las células endometriales. Adicionalmente, se ha documentado una pérdida de heterocigosidad y mutación somática del gen supresor de tumores PTEN en el 56% de las mujeres con endometriosis y el 21% de los quistes endometriales solitarios del ovario; y la existencia de procesos de metilación aberrante del ADN de los promotores de genes cuyos productos son críticos para la respuesta normal ante el influjo progestágeno a nivel endometrial. En estas pacientes también son conocidos los factores asociados de resistencia a la progesterona, característica de los implantes ectópicos, y que sugieren desempeñar un papel en la disfunción ovárica y tubárica. (8)(47)

La dependencia de estrógenos y resistencia a la progesterona determina la alteración hormonal que influye en la capacidad de las células endometriales de adherirse al mesotelio, además de evitar el aclaramiento inmunomediado secundario a la expresión aumentada de la enzima aromatasa en dichas células, esto incrementa las concentraciones de prostaglandina E2. Adicionalmente, estas células presentan patrones de resistencia a la progesterona con desregulación de genes sensibles a esta hormona que implica eventos de transición incompleta desde la fase proliferativa a secretora, implicados en la supervivencia de las células endometriales eutópicas, la implantación del endometrio refluído y parte de la fisiopatología asociada a la infertilidad. (8)

Adhesión, invasión de las células endometriales, evasión del aclaramiento inmunológico: la endometriosis es un trastorno benigno, sin embargo el proceso de adhesión a la superficie de las células mesoteliales del peritoneo comparte características de malignidad; para ello se han descrito diversos aspectos a tener en cuenta: una condición hereditaria o adquirida del peritoneo puede predisponer a la inserción e invasión transmesotelial por células endometriales refluídas, explicando que un mesotelio intacto actúa como una barrera protectora, mientras que uno lesionado facilita la implantación de las células endometriales al expresar diversas citoquinas pro inflamatorias y factores de crecimiento, existe desequilibrio entre metaloproteinasas e inhibidores tisulares de metaloproteinasas que contribuyen a la ruptura de la matriz y la invasión celular. Al mismo tiempo, las células endometriales eutópicas adquieren la capacidad de evadir al sistema inmune alterando las funciones propias de las células asesinas naturales (NK) secundario a la expresión en dichas células de moléculas de adhesión celular 1 (ICAM-1), brindándoles un estado inmunológico privilegiado.(8)(48)

Neuroangiogénesis, vasculogénesis y crecimiento lesional: dado que el microambiente peritoneal es relativamente avascular en comparación con el endometrio eutópico, es necesario el suministro vascular para el desarrollo y el sustento de las lesiones endometriósicas, esto se logra mediante procesos de neoangiogénesis y reclutamiento capilar. Las lesiones endometriósicas además generan procesos neuroangiogénicos que contribuyen a las manifestaciones clínicas de dolor. Estos procesos son mediados por citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-8 que facilitan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiotensina, factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor inhibidor de la migración de macrófagos y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que tiene acción anti apoptótica y podría mejorar la supervivencia celular. (6,49) La interacción entre estos factores descritos culmina en la génesis de la infertilidad asociada a endometriosis, los procesos inflamatorios intraperitoneales crónicos relacionados, y la formación de adherencias pélvicas que pueden obliterar el fondo de saco uterino o distorsionar marcadamente la anatomía pélvica, resultando en infertilidad secundaria a la oclusión de los ostium tubáricos, que compromete el paso de los espermatozoides y se agrava aún más por la inclusión de los ovarios en las adherencias. El proceso inflamatorio local a través de la secreción de citoquinas está implicado en una respuesta ovárica reducida en los folículos adyacentes a los endometriomas, la inhibición en la motilidad de los espermatozoides, e incluso se ha demostrado que contribuyen al daño del ADN espermático.(8)(50) La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico contribuye a la infertilidad en pacientes que presentan una fase folicular prolongada, niveles bajos de estradiol sérico y disminución en la concentración máxima de hormona luteinizante, esto genera una foliculogénesis alterada, disminución en la calidad de los ovocitos y/o reducción en la receptividad endometrial. La disminución de receptores de progesterona en el endometrio puede causar resistencia a la progesterona con aumento de la actividad estrogénica que induce respuestas inflamatorias en el tejido endometriósico. Los folículos sufren un proceso de luteinización, pero no se rompen y no se libera el óvulo, una condición denominada síndrome del folículo no roto luteinizado (LUF) que contribuye a la patogenia. También hay alteraciones estructurales en el tejido ovárico periférico de un endometrioma, menor densidad folicular, mayor fibrosis y pérdida del estroma cortical específico que alteran la peristalsis útero-tubárica y afectan el transporte de gametos y embriones. (8)(48)

I.VI Diagnóstico

La presentación clínica de la endometriosis no es uniforme. La diversidad de los síntomas que provoca, pueden explicarse por la variedad en la localización y el tipo de lesiones.

La endometriosis pélvica/abdominal se subdivide clínicamente en: lesiones superficiales (peritoneales/serosas), quistes de endometriosis ovárica (endometrioma) y endometriosis profunda (por definición arbitraria más de 5 mm por debajo de la superficie serosa/peritoneal) Se presenta en un 20% de las pacientes con endometriosis. Pueden comprometer intestino, vejiga, uréter, ligamentos uterosacros, y región recto-vaginal. (4)(6)(57)(58)

I.VI.a Síntomas

Los síntomas y signos cíclicos o no cíclicos principales de la endometriosis son:

- ❖ Dismenorrea: Dolor pélvico menstrual. >90%
- ❖ Dispareunia profunda: dolor en la pelvis profunda durante o posterior al acto sexual 40-70%
- ❖ Dolor pélvico crónico 40-60%
- ❖ Disquecia: Dolor y dificultad al defecar. 50-70%
- ❖ Molestias intestinales: Diarrea, estreñimiento, gases, distensión abdominal, cólicos intestinales. 60-70%
- ❖ Infertilidad: 50-80%
- ❖ Disuria: Dolor y dificultad al orinar. 10-15%
- ❖ Dolor cíclico de la cicatriz
- ❖ Hematoquecia (sangrado al defecar)
- ❖ Fatiga

Es importante la sospecha de endometriosis, los dolores pélvicos menstruales invalidantes, progresivos con alteración de la calidad de vida y/o dificultad para lograr un embarazo, nos debe alertar para no dejar pasar la oportunidad diagnóstica, será el desafío de todo ginecólogo, evitando retrasos promedios de diagnóstico, estimado en 8 años (6).

Paradójicamente no hay correlación entre la severidad de la enfermedad y la sintomatología, así, mujeres con endometriosis severa, pueden estar casi asintomáticas, y mujeres con endometriosis leve, presentar sintomatología florida. (58)(4)

El dolor es un síntoma cardinal para las mujeres que sufren de endometriosis. La percepción del dolor puede variar individualmente en intensidad, ubicación, momento de aparición y

duración. Además, la calidad del dolor y las reacciones simpáticas y parasimpáticas asociadas pueden diferir entre pacientes.

El dolor pélvico crónico incluye dismenorrea grave, dispareunia intensa y dolores pélvicos no menstruales o no cíclicos. (4)(6)

Para que el dolor pélvico crónico pueda ser atribuido a la endometriosis es preciso que desaparezca por completo luego de la ablación de todas las lesiones macroscópicas, ya que se ha observado en mujeres con síntomas de dolor y endometriosis que la sintomatología del dolor no siempre está explicada por esta patología (58)(59)(60)(61)(62). Por este motivo es importante que las pacientes estén en conocimiento que si la endometriosis no es la causa del dolor pélvico crónico, éste no desaparecerá luego de la ablación quirúrgica de los focos endometriósicos. Un elemento característico importante a la hora de sospechar esta patología es la aparición de dismenorrea secundaria intensa, al segundo o tercer día de la menstruación. La dismenorrea primaria por endometriosis puede ser progresiva o no. La agravación de una dismenorrea primaria también nos debe hacer sospechar la presencia de endometriosis. (58)

La dispareunia suele asociarse a las lesiones profundas que afectan los ligamentos útero sacros y el tabique recto vaginal. La dismenorrea grave es más frecuente cuanto mayor es la extensión de la lesión, llegando a afectar al 40 % de las mujeres con endometriosis severa (estadio IV de la clasificación americana).

Algunos autores como Bourdel y colaboradores proponen escalas, con el fin de objetivar la severidad de los síntomas de dolor en: No dolor, Leve, Moderada, Severa o en escalas numéricas del 1 al 10, siendo el 10 “el peor dolor posible” (4)(6), si bien no está estandarizado, podría ser un criterio de buena práctica.

Después de considerar un diagnóstico presuntivo de endometriosis, se debe discutir la opción de confirmación diagnóstica adicional o tratamiento empírico. (4)(6).

La identificación laparoscópica de lesiones endometriósicas con verificación histológica se ha descrito como el estándar de oro diagnóstico en el pasado (1)(63). Sin embargo, los avances en la calidad y disponibilidad de modalidades de imagen para algunas formas de endometriosis por un lado y el riesgo operatorio, el acceso limitado a cirujanos altamente calificados y las implicancias económicas, exigen la necesidad urgente de refinar este dogma obsoleto.

Además, el desarrollo de nuevos métodos no invasivos y la mejora de los existentes para detectar o excluir de forma fiable la endometriosis es de suma importancia (4).

Por lo tanto, la endometriosis debe considerarse un posible diagnóstico en mujeres que presentan síntomas clínicos característicos, pudiendo resultar en un diagnóstico y un tratamiento más precoz que logre mejorar la calidad de vida de las pacientes (4).

I.VI.b Examen físico

Los hallazgos físicos son variables, dependiendo de la gravedad y localización de las lesiones. El examen de los genitales externos es habitualmente normal. Ocasionalmente el examen con valvas o espéculo revela nódulos de color violáceo o marrón en el cuello o el fondo de saco vaginal. Al examen bimanual se puede encontrar nodularidad o sensibilidad del fondo de saco, parametrios engrosados y masas anexiales. De preferencia, el examen físico se realiza durante la menstruación o en el periodo premenstrual. De todos modos, salvo en caso de endometriomas, la exploración suele ser anodina, y muchas veces negativa. Por tanto, el examen clínico tiene un valor limitado. Esto lleva a que siempre se recurra a pruebas especiales para su diagnóstico. (4)(6)(58)(64)

I.VI.c Pruebas diagnósticas

Dentro de los métodos complementarios en la evaluación diagnóstica de la endometriosis, existen una serie de estudios invasivos o no invasivos.

Analítica: el más estudiado y conocido a la fecha, es el marcador tumoral CA-125 es un antígeno de superficie expresado en células derivadas del epitelio celómico, peritoneo y endocérvix. Se observó que este marcador se encontraba elevado en mujeres con endometriosis moderada-severa, aunque con baja sensibilidad. También aumenta en otras patologías como (irritación peritoneal, pleural o pericárdica, embarazo, cáncer, etc.) por lo que además tiene una baja especificidad. Un valor de corte por encima de 35 u/ml, dosificado entre el 1ro y 3er día del ciclo menstrual, en comparación a otra fase del ciclo, puede orientar a favor, en la sospecha o probabilidad diagnóstica, como marcador de la evolución de la enfermedad en respuesta a un tratamiento y como detector precoz de las recurrencias, pero de ninguna manera hace diagnóstico de certeza. Podría concluirse entonces que su utilidad clínica es limitada. (4)(6)(58)(65)

Un metanálisis de siete estudios encontró que la evaluación histológica del producto del gen de la proteína marcadora neuronal 9.5 (PGP 9.5) cumpliría potencialmente con los criterios para una prueba de reemplazo para la laparoscopia (sensibilidad 0.96; IC del 95%: 0.91 a 1.00; especificidad 0.86; IC del 95 %: 0,70 a 1,00 (65). Sin embargo, los estudios demostraron una

heterogeneidad considerable. Se pensó que otros marcadores neuronales, incluidos el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P (SP), el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y una combinación de PGP 9.5, SP y VIP, eran prometedores como posibles marcadores, pero la evidencia era de mala calidad o insuficiente. (4)(65)

El diagnóstico por imagen comúnmente aplicada en ginecología benigna incluye (cuando corresponda) la ecografía transvaginal (US) y la resonancia magnética (RM). (4)(58)

Ultrasonografía. La ecografía transvaginal tiene una sensibilidad de 91% y especificidad 98% para detectar endometriosis profunda. Es la primera técnica de elección para investigar la endometriosis pélvica ya que puede excluir el endometrioma. Permite realizar el diagnóstico diferencial con quistes funcionales de ovarios, sabiendo que los mismos se resuelven en forma espontánea en 6 a 8 semanas, por lo que se recomienda repetir la ecografía. No es útil para identificar las lesiones superficiales debido a sus pequeños tamaños. Contamos con el signo del deslizamiento negativo que es marcador dinámico de las adherencias asociadas a las endometriosis, como la inmovilidad de los órganos pélvicos durante la ecografía transvaginal. Para la endometriosis ovárica, la imagen del endometrioma es casi patognomónica: se identifica una imagen quística, hipoeoica en vidrio esmerilado con ecos de bajo nivel en su interior, clásicamente definido por ecografía transvaginal, aunque en alguna oportunidad puede requerir valoración complementaria por vía transabdominal, generalmente en tumoraciones muy grandes. (Imagen 1.1, 1.2) Es recomendable seguir los criterios o nomenclatura del Grupo Internacional de Análisis de Tumores Ováricos, IOTA. Siempre se deberá tener criterio de manejo de masa anexiales, descartando principalmente la sospecha de malignidad, utilizando Doppler color (valoración de la vascularización de la cápsula y de proliferaciones papilares), ecografistas entrenados y con experiencia, cuando se presentan endometriomas atípicos o lesiones ováricas en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas, realizando seguimientos estrictos o manejos con ginecólogos oncólogos si existieran dudas de procesos neoplásicos. La presencia de endometriomas puede estar asociada hasta en un 40% con endometriosis profunda y adenomiosis en un 50%, por lo que es importante que dicho estudio sea realizado de ser posible por técnicos entrenados a fin de avanzar en el diagnóstico. (4)(6)

Para valorar la endometriosis profunda intestinal rectosigmoidea, se recomienda la realización de ecografía ginecológica transvaginal con preparación intestinal, ya que ayuda a eliminar la distorsión que genera el aire intestinal, logrando así, una mejor evaluación de las estructuras (medicación antiespasmódica, ayuno 6 horas y fosfato mono-sódico, 2 horas antes del estudio) (6)(66)(67)

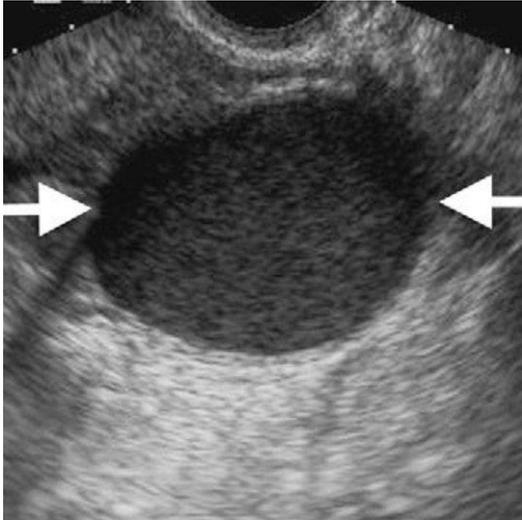


Imagen 1.1 Endometrioma de ovario (186)

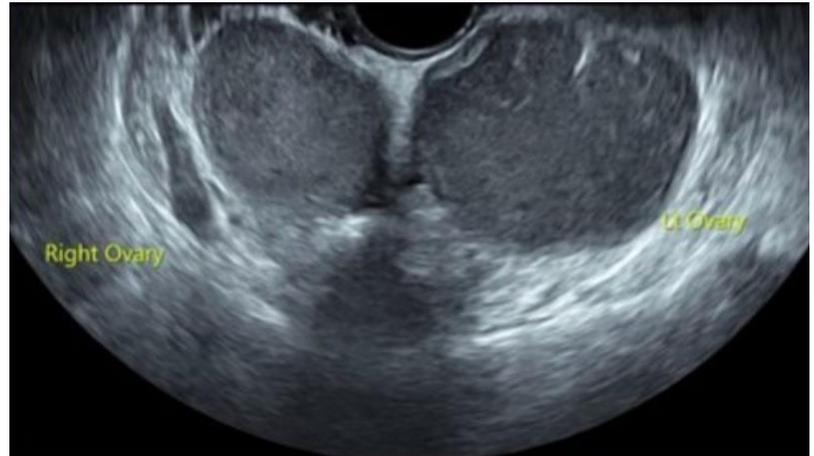


Imagen 1.2. "Kissing ovaries", Endometriomas grandes bilaterales que se adhieren (186)

Resonancia Nuclear Magnética (RMN): Tiene alta precisión diagnóstica, con especificidad y sensibilidad similar a la ecografía transvaginal para el diagnóstico de la endometriosis infiltrativa profunda, la endometriosis vaginal, y colorrectal. Toma relevancia para complementar datos ecográficos ambiguos. (4)(6)(66)(67)

Teniendo en cuenta los factores discutidos por Wykes et al. (68) es probable que la ecografía transvaginal especialmente realizada en manos experimentadas, y la resonancia nuclear magnética podrían llegar a reemplazar la cirugía, ya que son el estándar de oro para el diagnóstico de quistes de endometriosis ovárica y endometriosis profunda en la pelvis. Sin embargo, el diagnóstico no invasivo de la enfermedad superficial sigue siendo un desafío importante y actualmente no se puede diagnosticar o descartar con precisión mediante las modalidades de imagen disponibles.

Laparoscopia

Por último, como método diagnóstico contamos con la laparoscopia con confirmación histológica de glándulas y/o estroma endometrial. Nos permite valorar toda la cavidad pélvica y abdominal pudiendo visualizar tanto lesiones superficiales como profundas, aunque pueden existir focos microscópicos que pasan inadvertidos. (66) El diagnóstico visual de la endometriosis durante la laparoscopia depende de la capacidad del cirujano para reconocer la enfermedad peritoneal en todos sus diferentes aspectos, si el cirujano que realiza la laparoscopia no está familiarizado con estas apariencias, la endometriosis puede pasarse por alto y no tratarse. Esto es especialmente relevante en enfermedades de infiltración profunda, donde a veces, la endometriosis se oculta debajo de la superficie peritoneal. La laparoscopia también permite el tratamiento quirúrgico y estadificación de la enfermedad. (4)(6)(69)

Existe el concepto generalizado de que la laparoscopia es el método estándar aceptado para el diagnóstico de la endometriosis abdominal, lo cual ha sido sostenida por diferentes guías (1)(4); este concepto se ha ido modificando y actualmente es posible el diagnóstico clínico con el consiguiente abordaje terapéutico de forma empírica.

Sin embargo, la cirugía laparoscópica, a pesar de su uso generalizado, es costosa, invasiva y se asocia con morbilidad y mortalidad. Por otro lado, el hecho de tener una prueba directa, fotográfica e histológica de las lesiones podría ser potencialmente un factor psicológico importante para las mujeres que han estado sufriendo los síntomas de una enfermedad que de otro modo sería invisible, creando de alguna manera una forma de aceptación para ellas mismas y su ambiente. Los beneficios de la cirugía laparoscópica se deben considerar frente a sus riesgos (71)(72)(73).

Como se estableció anteriormente, existen muchos desafíos diagnósticos para la endometriosis en general, en particular para la enfermedad pélvica superficial, debido a una variedad de factores que incluyen, como la falta de biomarcadores clínicamente relevantes, la falta de síntomas específicos y la incapacidad de las técnicas de imagen actuales para identificar o descartar de manera confiable pequeñas lesiones. (4)(70)

Particularmente en el entorno de atención primaria, si se sospecha endometriosis y los resultados de las imágenes son negativos, generalmente se debería de ofrecer como tratamiento de primera línea el tratamiento hormonal, principalmente en forma de píldoras anticonceptivas orales o progestágenos. (74). Si los síntomas mejoran, se presume que la

endometriosis es la principal afección subyacente, aunque pueden coexistir otras causas clínicas. Este enfoque 'a ciegas' es ampliamente conocido como tratamiento empírico. Tanto la laparoscopia diagnóstica como las imágenes combinadas con tratamiento empírico (anticonceptivos hormonales o progestágenos) pueden considerarse en mujeres con sospecha de endometriosis. No hay evidencia de superioridad de ninguno de los enfoques y los pros y los contras deben discutirse con la paciente. (4)

I.VII Historia natural de la enfermedad

Es desconocida. Generalmente se considera que la endometriosis tiene un curso crónico. Sin embargo, existen pocos informes sobre la progresión de la enfermedad. Puede mejorar o empeorar espontáneamente. Aparece y desaparece constantemente en la pelvis, se observó que los focos reaparecen al discontinuar el tratamiento médico. (6)

VIII. Anatomía Patológica

Desde el punto de vista macroscópico, los implantes endometriósicos adoptan diversas características. Se dividen en lesiones típicas y atípicas.

Lesiones típicas: se presentan bajo nódulos o manchas en forma de quistes o de adherencias.

Los nódulos son lesiones superficiales en el ovario o en la superficie peritoneal. De consistencia similar al endometrio normal. El tamaño varía de milímetros a varios centímetros. Los agregados de hemosiderina le dan una coloración vinosa, parda amarillenta, azulado o negra (lesiones en pólvora quemada). La coloración de las lesiones puede variar según la etapa del ciclo menstrual. (58) (Imagen 2.1)

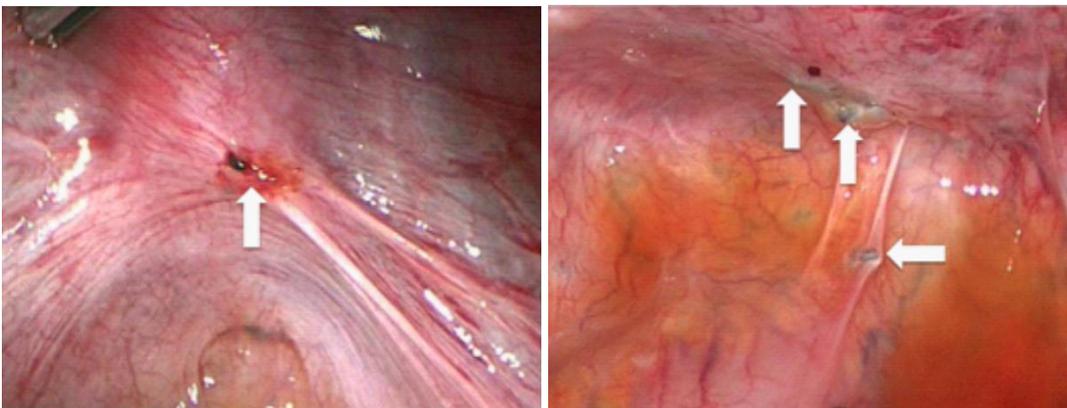


Imagen 2.1. Lesiones pigmentadas por endometriosis (185)

Los quistes endometriósicos o endometriomas son formaciones localizadas habitualmente en los ovarios, de color negrozco “quistes de chocolate”. Su tamaño varía de uno a varios centímetros. El endometrioma es un tipo especial de quiste ovárico, mejor definido como un pseudoquiste producido a partir del crecimiento de tejido endometrial ectópico depositado en su superficie que progresivamente invagina la corteza ovárica; se encuentra en 17 a 44% de mujeres con endometriosis, y puede estar asociado con dismenorrea, dolor pélvico crónico e infertilidad. (75)(76) (Imagen 2.2, 2.3).

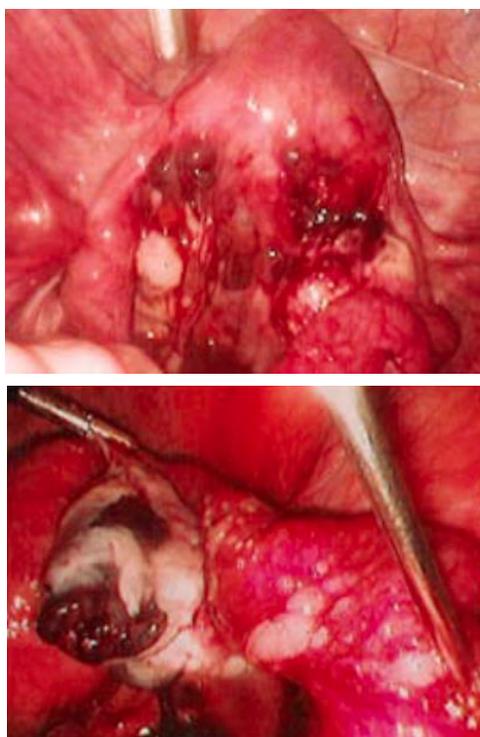


Imagen 2.2. Endometrioma de ovario (185)

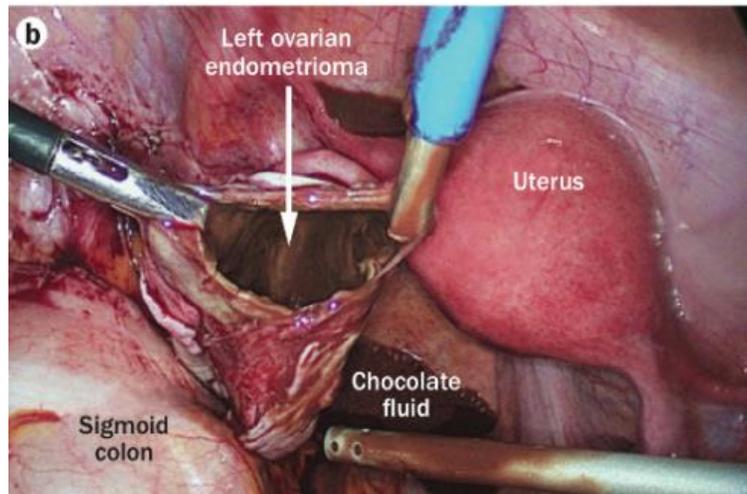


Imagen 2.3. Endometrioma roto con contenido achocolatada (185)

Las adherencias se forman por una reacción inflamatoria del peritoneo a las lesiones endometriósicas y posterior cicatrización, o como un intento del peritoneo de localizar las lesiones. Estas adherencias son responsables de variada sintomatología, que puede ir desde dolores inespecíficos hasta el dolor pélvico crónico.

Lesiones atípicas: denominadas también “lesiones no pigmentadas”. Son ampollas translucidas blancas opacas en el peritoneo o implantes polipoideos rosados. Puede producirse

una cicatrización con retracción de peritoneo y bolsas peritoneales. las lesiones no pigmentadas y las manchas rojas en forma de llama son las que se corresponden con mayor frecuencia a lesiones endometriósicas. (58) (Imagen 2.4)

Estas lesiones aparecen a edades más tempranas que las lesiones típicas y son más activas, sobre todo las claras y las rojas. Las lesiones claras corresponden a implantes muy recientes que posteriormente darían lugar a lesiones rojas, en las que la angiogénesis es muy marcada, para posteriormente transformarse en lesiones blancas y negras (58)(77)(78).



Imagen 2.4. Lesiones no pigmentadas de endometriosis

A nivel microscópico la endometriosis contiene cuatro componentes principales como son las glándulas endometriales, estroma endometrial, fibrosis y hemorragia. Al menos dos de estos componentes deben estar presentes para clasificar a la lesión de endometriosis, ya que ningún componente individual es patognomónico (79)(58).

Es muy rara la transformación maligna (menos del 0,7 %). Para poder admitir que una endometriosis se ha malignizado hay que demostrar la presencia de tejido endometrial benigno en contacto con el tejido maligno a través de una zona de transformación. La transformación maligna puede derivar en adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma de células claras, o adenoacantoma (58).

La **localización** más frecuente de las lesiones endometriósicas son las que se ubican frecuentemente en la pelvis. Dentro de ésta, los órganos que son afectados con mayor frecuencia son aquellos expuestos al reflujo menstrual. Según Overton y cols. (80), en orden decreciente ligamentos utero-sacros, ovario (implantes superficiales, endometrioma), fosa ovárica, peritoneo vesical, fondo de saco posterior, ligamento ancho, intestinos, serosa uterina, trompa/mesosalpinx.

Las localizaciones extra pelvianas que afectan al aparato genital, son mucho menos frecuentes, pudiendo encontrar lesiones a nivel de vulva, periné, vagina y cuello uterino.

Las localizaciones extra pelvianas extra genitales, son aún menos frecuentes, y en algunos casos excepcionales. Se han descrito lesiones en casi todos los órganos, a excepción del corazón, grandes vasos y bazo (58)(81).

I.IX Diagnósticos diferenciales

Existe una fuerte asociación entre pacientes que presentan endometriosis con adenomiosis y/o miomatosis uterina, por lo tanto, es importante descartar estas patologías.

Debemos descartar la presencia de malformaciones uterinas especialmente en jóvenes adolescentes con fuerte sintomatología.

Ante la presencia de dolores pélvicos o abdominal no cíclico asociado a síntomas digestivos, pueden estar relacionados con Síndrome de Intestino Irritable (dispepsia, distensión abdominal, flatulencias, diarrea o constipación, donde el dolor abdominal mejora con las evacuaciones).

Respecto a los síntomas urinarios, se debe descartar síndrome de vejiga dolorosa o cistitis intersticial y algún trastorno del piso pélvico asociado con molestias o sensaciones de peso en la pelvis. Debemos descartar además enfermedad inflamatoria pélvica, debido a que comparten muchos de los síntomas y signos encontrados en el examen físico. (6) En el caso de que la paciente se presente con enfermedad endometriósica del ovario (endometrioma) debemos realizar el diagnóstico diferencial con tumoraciones abdomino-pélvicas. Dentro de las tumoraciones parauterinas encontramos gravídicas y no gravídicas. Dentro de las no gravídicas, pueden presentar su origen en la trompa o el ovario. A nivel del ovario las mismas pueden ser de etiología infecciosa, funcional u orgánica, y dentro de este benigno, maligno o borderline. Es de suma importancia la valoración correcta de una masa anexial con el fin de llegar a un correcto diagnóstico y así realizar un tratamiento adecuado para cada caso.

(4)(6)(58)

I.X Clasificación

La endometriosis se clasifica según distintos criterios. La clasificación más usada es la de la (American Society for Reproductive Medicine (ASRM 1997) que establece 4 estadios:

Se basa en la puntuación de las lesiones en el peritoneo, el ovario y la trompa. Según la suma de las puntuaciones, las lesiones se clasifican en cuatro estadios. Estadio I (mínima) con puntuación de 1 a 5, estadio II (leve) de 6 a 15, estadio III (moderada) de 15 a 40, y estadio IV con puntuación mayor a 40 (ver imagen 3.1, anexo) (4).

- ❖ Estadio I: afectación mínima caracterizada por implantes aislados y sin adherencias significativas.
- ❖ Estadio II: endometriosis moderada con una superficie conjunta de la suma de todos los implantes menor a 5 cm, con extensión a peritoneo y ovarios. No adherencias significativas.
- ❖ Estadio III: afectación moderada con múltiples implantes, superficiales y profundos. Adherencias evidentes a nivel de trompas y ovarios.
- ❖ Estadio IV: enfermedad severa caracterizada por implantes superficiales y profundos, incluyendo endometriomas ováricos de gran tamaño. Adherencias firmes presentes.

Esta clasificación está cuestionada porque no tiene en cuenta ni la morfología ni la actividad biológica de los implantes, este hecho es más importante que la localización o extensión de la enfermedad, sobre todo de cara al pronóstico y el tratamiento. Hay endometriosis con focos mínimos, pero de gran actividad y por ello gran repercusión clínica, mientras que estadios avanzados pueden ser silentes desde el punto de vista clínico. (6)(7)(69)

En 2010 se propuso un nuevo sistema de clasificación denominado Endometriosis Fertility Index (EFI) que tiene en cuenta los hallazgos quirúrgicos basados en la clasificación de la ASRM, así como factores propios de la historia clínica de la paciente que son predictores conocidos del embarazo (2010). Su resultado varía entre 0, peor pronóstico a 10, mejor pronóstico reproductivo. Según los autores el sistema EFI permitiría identificar los casos de buen pronóstico, en los que se permitiría una prueba de gestación espontánea y los de mal pronóstico en los que se podrían realizar directamente otras técnicas de reproducción asistida (2011). (6)(7)(69) (ver imagen 3.2, anexo)

La clasificación francesa FOATI (2011), clasifica esta enfermedad en función de su actividad. El acrónimo FOATI hace referencia a los parámetros valorados para la clasificación (F= diámetro acumulado de los focos; O= tamaño endometrioma; A= extensión de adherencias; T= estado de las trompas; I= inflamación de los implantes). El uso de esta clasificación no está muy extendido y es controvertido ya que la asignación de la puntuación también es subjetiva y no está aún validada su correlación con la clínica. (4)(6) Un sistema de estadificación más preciso es improbable hasta que se comprenda mejor la fisiopatología de la infertilidad asociada a la endometriosis (4)(6)(58)

I.XI Complicaciones

Como ya se ha mencionado existe una asociación entre la endometriosis y esterilidad. Si bien tener endometriosis no es sinónimo de esterilidad, se estima que mientras que en la población general la tasa de embarazo mensual es del 20%, las mujeres que presentan endometriosis tienen una tasa mensual de 2-5%. (4) Los estudios clásicos sugirieron que el 25% al 50% de las mujeres infértiles tienen endometriosis y que del 30% al 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles. (4) La hipótesis de que la endometriosis causa infertilidad o una disminución de la fecundidad sigue siendo controvertida. Mientras que algunos estudios evidencian una asociación entre la endometriosis y la infertilidad, la causa de la relación no se ha establecido claramente. Se plantea una serie de mecanismos por los cual la endometriosis podría inducir la esterilidad, si bien ninguno de ellos ha sido claramente demostrado: distorsión de la anatomía pélvica, adherencias, obstrucción tubaria, foliculogénesis y ovulación deficiente, defecto en la fase lútea, tejido peritoneal inflamatorio que afecta la fertilización, iatrogenia secundaria a la cirugía. Por otro lado, se plantea que el endometrioma produce una caída de la reserva ovárica, debido a un incremento en el estrés oxidativo en la corteza ovárica que produce inflamación local induciendo fibrosis y pérdida estroma, vascularización reducida con posterior incremento del reclutamiento folicular y atresia llevando al declinar de la reserva ovárica. (4)(69)

II. TRATAMIENTO

Las mujeres con endometriosis se enfrentan a uno o ambos de los dos problemas principales: el dolor asociado con la endometriosis y la infertilidad.

El tratamiento de la endometriosis puede ser expectante, empírico, médico, quirúrgico o combinado y estrategias de manejo no médicas.

Cabe señalar que la endometriosis es una enfermedad crónica e incurable en un número importante de mujeres. Los tratamientos descritos pueden ofrecer un alivio (parcial, a menudo temporal) de los síntomas del dolor, pero los síntomas suelen reaparecer después de interrumpir el tratamiento (4).

La elección del tratamiento va a depender de la edad, deseo concepcional, la severidad de los síntomas, etapa de la enfermedad y respuesta a los tratamientos previos.

Se plantea como objetivo: aliviar los síntomas de dolor, evitar su recurrencia y mejorar la condición de infertilidad; según la necesidad de cada paciente (4)(6)(58).

II.I Conducta expectante

La conducta expectante ha sido sugerida para los casos de endometriosis mínima o leve que no presenten síntomas.

II.II Tratamiento médico

El tratamiento médico de la endometriosis se originó a causa de varias observaciones: a) el embarazo parecía tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo de la enfermedad; b) los implantes parecían tener una naturaleza hormono-dependiente; c) todas las mujeres con endometriosis tienen alteraciones en el ciclo de ovulación. Esto llevó a que se diseñen diversas estrategias médicas para crear un patrón anovulatorio crónico (Danazol), un pseudoembarazo (anticonceptivos orales combinados), o un estado posmenopáusico (análogos de la GNRH) (58)(79).

El objetivo primario del tratamiento médico es suprimir la función ovárica al disminuir la producción de estrógenos, y detener el crecimiento de los implantes o focos endometriósicos. Secundariamente se produce la atrofia glandular y la decidualización del estroma contenido en los implantes. La terapia médica es efectiva para el tratamiento del dolor asociado a la

endometriosis, pero no mejora la fecundidad en pacientes estériles con endometriosis mínima o leve, por lo tanto, no debe ser ofrecido con esa finalidad (58).

De inicio frente al planteo clínico se debería comenzar con tratamiento empírico. (4)(6)(69)

En cuanto al tratamiento médico son considerados de primera línea en el tratamiento del dolor pélvico los analgésicos (AINES) o inhibidores del ciclo ovárico (ACO).

Sus efectos secundarios limitan tratamiento a largo plazo. Es común la recurrencia al suspenderlos. No mejoran la fertilidad. (4)(58)(66)

II.II.a Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Si bien los AINES no tratan directamente las lesiones endometriósicas, se utilizan desde hace tiempo para el dolor ligado a la endometriosis. Los AINES se suelen utilizar como un tratamiento simple de primera línea para la endometriosis porque poseen pocos efectos secundarios y muchos de ellos se venden sin prescripción, son económicos. Los AINES (incluidos los inhibidores de la COX2) inhiben la producción de prostaglandinas. Se cree que las prostaglandinas, sustancias de producción local, son las responsables del dolor de la endometriosis. Es posible que los AINES adquiridos sin prescripción sean tomados en dosis insuficientes para aliviar el dolor. Sin embargo, el consumo de dosis elevadas de AINES puede causar efectos secundarios. Una revisión Cochrane reciente de 31 estudios que compararon AINES vs placebo para la dismenorrea primaria, halló un aumento estadísticamente significativo del riesgo de efectos adversos en el aparato digestivo (por ejemplo, náuseas y diarrea) y el sistema nervioso (por ejemplo, cefaleas, somnolencia, mareos, y sequedad de la boca) (4)(58)(83)

Dado que la síntesis de prostaglandinas en las lesiones endometriósicas causa dolor, los inhibidores de la ciclooxigenasa han demostrado ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea, no así para el dolor pelviano fuera de la menstruación. Varios estudios controlados han demostrado la eficacia de los AINES para el tratamiento de la dismenorrea. (84)(85)(86)(87)

II.II.b Terapia hormonal

La terapia hormonal se basa en la evidencia de que la endometriosis es una condición 'dependiente de esteroides'.

Los tratamientos a menudo se inician cuando se sospecha endometriosis en mujeres jóvenes antes de la confirmación quirúrgica de las lesiones y también se ofrecen después de la cirugía cuando los síntomas persisten luego de la intervención quirúrgica, por ejemplo, por enfermedad persistente o recurrente (4)(6)(58).

Los tratamientos prescritos con más frecuencia para la endometriosis incluyen medicamentos que modifican el entorno hormonal, ya sea suprimiendo la actividad ovárica o actuando directamente sobre los receptores de esteroides y las enzimas que se encuentran en las lesiones. (4)(6)(58)

Estos incluyen progestágenos, antiprogestágenos, anticonceptivos orales combinados, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), antagonistas de la GnRH, el sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS), danazol e inhibidores de la aromatasa (p. ej., letrozol). (4)

Todos los tratamientos hormonales conducen a una reducción clínicamente significativa del dolor en comparación con el placebo (cuando se utilizan escalas analógicas visuales para la dismenorrea y el dolor pélvico crónico. (4)(88)

En ensayos clínicos, se ha demostrado que la magnitud del efecto de este tratamiento es similar para todos los tratamientos (lo que sugiere que hay poca diferencia entre ellos en su capacidad para reducir el dolor) y ninguno de los tratamientos hormonales está libre de efectos secundarios.

En la práctica clínica, los perfiles de eficacia y efectos secundarios de estas terapias son muy individuales y, lamentablemente, encontrar una buena terapia suele ser 'ensayo y error'. Además, las propiedades anticonceptivas de las hormonas pueden no ser deseadas si la fertilidad es un problema, o puede ser bienvenido si la mujer no desea un embarazo. (4)

II.II.i Anticonceptivos orales combinados (ACO)

Los ACO se utilizan hace muchos años en el tratamiento de la endometriosis. Inducen decidualización y crecimiento inicial del tejido endometriósico, seguido más tarde de atrofia.

La revisión Cochrane sobre píldora contraceptiva oral (POC) para el dolor asociado con la endometriosis informó que los POC son más efectivos que el placebo para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis (4)(89). Otra revisión, que incluye tanto ensayos clínicos aleatorizados (ECA) como estudios observacionales, informó reducciones clínicamente importantes y estadísticamente significativas del dolor relacionado con la endometriosis con el uso de ACO (4)(90).

Dado que los ACO son económicos, se consideran seguros y, a menudo, se requieren para la anticoncepción, se considera una fuerte recomendación para su uso.

Sobre la preferencia de las pacientes en cuanto a los diferentes modos de administración, sólo 2 ensayos proporcionaron datos muy escasos, por lo no se puede recomendar la preferencia de un modo de administración sobre otro (91)(92)

En la comparación del uso de ACO continuo versus cíclico, los datos de eficacia se deducen de unos pocos estudios pequeños, aunque se resumen en un metanálisis. Los datos muestran que el uso continuo de ACO puede ser superior para la recurrencia de la dismenorrea (92). Una revisión de Hee et al. no informaron diferencias en el perfil de seguridad de ambos regímenes (93). Como tal, se puede ofrecer el uso continuo de ACO, por ejemplo, cuando las pacientes con endometriosis prefieren un régimen que induce la amenorrea. La aparición de sangrado intermenstrual y las posibles adaptaciones consiguientes al tratamiento médico deben discutirse con el paciente.

II.II.ii Progestágenos (incluidos los anticonceptivos de progestágeno solo) y antiprogestágenos.

Se piensa que el mecanismo de acción de estos agentes se ejerce a través de la decidualización del tejido endometrial con atrofia eventual (58)(79). Los progestágenos poseen efecto anti estrogénico directo propio y anti gonadotrópo en administración prolongada, también posee efecto anti inflamatorio por medio de su acción sobre las metaloproteasas de la matriz. Éstas son una familia de enzimas capaces de degradar algún componente de la matriz extracelular. Varios trabajos han demostrado que algunas metaloproteasas de la matriz están

sobre expresadas en las lesiones endometriósicas y que podrían participar en los procesos invasivos de la enfermedad (58)(94).

Una revisión Brown et al de Cochrane (95) es la revisión más reciente que informa sobre la eficacia de los progestágenos (incluidos los anticonceptivos de progestágeno solo) y los antiprogestágenos en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis (95). Las intervenciones incluidas en la revisión son acetato de medroxiprogesterona de depósito, acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona/acetato de noretisterona, desogestrel y dienogest. (4)

La conclusión de esta revisión de la literatura es que tanto los progestágenos continuos como la gestrinona (antiprogestágeno) continua son terapias efectivas para el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados con la endometriosis. No hubo pruebas generales de un beneficio de un progestágeno oral sobre otro. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con cautela debido a la escasez de datos y la falta de estudios controlados con placebo.

Solo se encontró 1 revisión más reciente que evalúa la eficacia de los progestágenos (dienogest) (96). Para la eficacia, se refirió a los mismos estudios ya incluidos en la revisión Cochrane (95). La mayoría de los otros estudios de 'progestágenos' publicados en los últimos años se han centrado principalmente en el dienogest, pero se limitan a pequeños estudios retrospectivos y prospectivos.

La revisión Cochrane de Brown (95) incluyó tanto la eficacia como la seguridad. Los efectos adversos informados con el uso de dihidrogesterona incluyeron dolores de cabeza intensos e irregularidad del ciclo, mientras que se informaron acné y edema con el uso de medroxiprogesterona. Los pacientes que recibieron progestágenos de depósito tuvieron significativamente más reacciones en el lugar de la inyección (OR 20,64; IC del 95 %: 1,19 a 358,23) que con otros tratamientos. También experimentaron más hinchazón (OR 4,39, IC del 95%: 1,71 a 11,30), sangrado intermenstrual (OR 20,56, IC del 95%: 6,44 a 65,56), aumento de peso (OR 2,58, IC del 95%: 1,03 a 6,46), amenorrea (OR 21,18, IC del 95 %: 1,18 a 380,9) y náuseas (OR 3,86; IC del 95 %: 1,12 a 13,26) en comparación con otros tratamientos. La amenorrea (OR 4,95, IC del 95%: 2,88 a 8,52) y sangrado (OR 4,69, IC del 95%: 2,47 a 8,90) se informaron con mayor frecuencia con el uso de progestágenos orales. Se ha notificado hirsutismo y seborrea (piel grasosa) con el uso de antiprogestágenos (gestrinona). (4)

La revisión de Dragoman et al. resumió los datos sobre la seguridad del acetato de medroxiprogesterona (DMPA) de depósito administrado por vía subcutánea (SC) (97). La revisión incluyó 14 estudios: 10 sobre usuarias de DMPA de diferentes edades o con obesidad, endometriosis o VIH y cuatro sobre la seguridad de DMPA-SC y DMPA-IM en mujeres sanas. La revisión no informó diferencias en la densidad mineral ósea entre los usuarios adultos de DMPA-SC y DMPA-IM a los dos años de seguimiento (según un ensayo).

Las mujeres con endometriosis que usaron DMPA-SC durante seis meses tuvieron disminuciones mínimas en la densidad mineral ósea, aumento de peso, pocos eventos adversos graves y experimentaron una mejoría en los síntomas del dolor. (4)

La gestrinona (antiprogestágeno) es un 19-noresteroide antiprogestacional que limita la liberación de gonadotropinas y bloquea el pico de LH. Su acción sobre la célula endometrial se debe al hipoestrogenismo, la disminución de receptores de estrógenos y progesterona, junto con un aumento de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como también una acción androgénica incluida. (es decir, una sustancia que evita que las células produzcan o usen progesterona). (4)

Dienogest

Este fármaco fue específicamente desarrollado para el tratamiento de la endometriosis. La dosis recomendada es de 2mg/día. Su mecanismo de acción se basa en el alto índice uterotrófico, lo que provoca un importante efecto antiproliferativo, antiangiogénico y antiinflamatorio. Se relaciona con un estado de hipoestrogenismo moderado, anovulación, pocos efectos adversos y muy buena tolerabilidad. (3)(58)

En la revisión de Andrés Mde 2015 (96), se incluyeron dos estudios que informaron sobre el uso a largo plazo de dienogest:

En un estudio de extensión, siguiendo el estudio de Strowitzki et al (98), los pacientes fueron asignados a un tratamiento con dienogest 2 mg/día durante 36 semanas (n=17) o 52 semanas (n=135). (98)(99) El estudio informó una mejoría en el dolor tanto para el grupo tratado previamente con dienogest como para el grupo tratado previamente con placebo (de $40,73 \pm 21,14$ a $13,49 \pm 14,14$ mm vs $27,89 \pm 20,24$ a $9,72 \pm 7,44$ mm, respectivamente). Se informaron efectos adversos en 27 de 168 mujeres, incluidos molestias en los senos (n=7; 4,2 %), náuseas (n=5; 3,0 %) e irritabilidad (n=4; 2,4 %). (4)

En otro estudio a más largo plazo, se evaluó el uso de dienogest (2 mg/día) durante 52 semanas, se observó una reducción en la puntuación VAS para el dolor pélvico después de 24 y 52 semanas de tratamiento ($-22,5 \pm 32,1$ y $-28,4 \pm 29,9$ mm, respectivamente). Todas las pacientes experimentaron algunos efectos secundarios, como sangrado vaginal (71,9 %), dolor de cabeza (18,5 %), estreñimiento (10,4 %), náuseas (9,6 %) y sofocos (8,9 %). El porcentaje de pacientes con amenorrea fue del 7,4% a las 5-8 semanas y del 40,5% a las 49-52 semanas de tratamiento. (4)(100)

Danazol

Es un esteroide sintético derivado de la etinilttestosterona, se usó durante muchas décadas para el tratamiento de los síntomas asociados con la endometriosis y fue el medicamento de control estándar en muchos ensayos clínicos. Tiene una alta afinidad por el receptor de andrógenos y una afinidad moderada por los receptores de progesterona y glucocorticoides, lo que causa los efectos secundarios no deseados. La nueva guía ESHRE 2022 no recomienda el uso de danazol oral a menos que no haya otra terapia médica disponible, debido a sus efectos secundarios graves (acné, edema, manchado vaginal, aumento de peso, calambres musculares, voz más grave, aumento del vello facial). Por esta razón, el danazol ya no se describe como un tratamiento médico para el dolor asociado con la endometriosis en la guía actual. La aplicación transvaginal de danazol tiene un perfil de efectos secundarios más favorable mientras mantiene su eficacia clínica como se sugiere en estudios más pequeños, debería evaluarse en ECA más grandes en el futuro (4)(101).

Modo de administración (sistema intrauterino/implante subdérmico)

DIU liberador de levonorgestrel: El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-SIU) representa una opción de tratamiento reciente para la endometriosis, que minimiza los efectos secundarios sistémicos debido a sus acciones mayormente localizadas. Los datos recientes de varios estudios apoyan el uso del LNG-SIU como una opción de primera línea en el tratamiento médico de la endometriosis, así como para el control de su recurrencia después de la cirugía.

Una revisión sistemática de ECA que compararon el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-SIU) con el agonista de GnRH incluyó cinco ensayos con un total de 255 mujeres (102). En tres de los juicios al informar sobre las puntuaciones de EVA, se encontró que el LNG-SIU reduce las puntuaciones de dolor, sin diferencias en comparación con el

agonista de GnRH (diferencia de medias ponderada [DMP] 0,03; IC del 95%: -0,53 a 0,59). En un cuarto ensayo, el tratamiento con LNG-SIU disminuyó las puntuaciones de estadificación de American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de manera similar al agonista de la GnRH. Un estudio informó una reducción de los factores de riesgo cardiovascular (colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y colesterol total (CT)) en comparación con el agonista de GnRH. El sangrado irregular, los quistes ováricos simples y el dolor abdominal inferior unilateral ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de LNG-SIU, mientras que los síntomas vasomotores y la amenorrea se observaron con mayor frecuencia en el grupo de agonistas de GnRH. (4)

Implante subdérmico

Los implantes subdérmicos son pequeños cilindros o cápsulas de plástico, que liberan un progestágeno, el levonogestrel o etonogestrel, formas sintéticas de acción similar a la progesterona natural producida por el organismo de la mujer

Un ECA reciente aleatorizó a 103 mujeres con dolor pélvico crónico asociado con endometriosis y/o dismenorrea a implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG) o un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel de 52 mg (103). El estudio informó que tanto el implante ENG como el LNG-SIU redujeron significativamente el dolor, la dismenorrea y el dolor pélvico crónico relacionados con la endometriosis. Sin embargo, informó una alta tasa de interrupción y pérdida del seguimiento a los 24 meses en ambos casos: 65 % para el implante ENG y 63 % para el LNG-SIU de 52 mg. (4)

II.II.iii Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

La GnRH es una hormona de origen hipotalámico que constituye el principal vínculo entre el cerebro y la hipófisis en la regulación de las funciones gonadales jugando un rol fundamental en la reproducción humana. La administración de los agonistas de la GnRH a dosis suficiente y mantenida, induce un efecto agonista prolongado sobre el receptor hipofisario de la GnRH, lo que aumenta la secreción de FSH y LH (efecto “flare up”). Este efecto es seguido por una inhibición prolongada de la secreción de la FSH y LH debido a la desaparición de los receptores (“down regulation”), lo que genera un estado hipogonadotrópico, y por ende un hipoestrogenismo mantenido (58)(104)(105).

La potencia de los agonistas de la GnRH provoca una verdadera “castración médica transitoria y reversible”. El mejor momento para la administración del GnRH es la fase lútea. De esta

manera se reduce el efecto “flare up” o el aumento de los estrógenos durante los primeros quince días de tratamiento (“down regulation”) (106). Se puede administrar vía parenteral, s/c o nasal. Como efectos adversos se reconocen estados de hipoestrogenismo, sofocos, sudores nocturnos, trastornos del sueño, sequedad vaginal, pérdida de la densidad mineral ósea. (58)

A partir de la revisión Cochrane, se puede concluir que los agonistas de GnRH son efectivos en el alivio del dolor asociado con la endometriosis, pero la evidencia es limitada con respecto a la dosis o la duración del tratamiento. Según la evidencia hasta la fecha, no se puede recomendar ningún agonista de GnRH específico sobre otro para aliviar el dolor asociado con la endometriosis. Hay evidencia de efectos secundarios considerables con los agonistas de GnRH, que deben discutirse con el paciente al ofrecer este tratamiento. (4)(107)

Existe evidencia de calidad moderada, resumida en una revisión sistemática (108), de que la adición de una terapia complementaria cuando se prescribe un tratamiento con agonistas de GnRH previene la pérdida ósea, mientras que no afecta la eficacia del tratamiento con agonistas de GnRH. Como tal, se recomienda el tratamiento complementario.

Teniendo en cuenta el posible impacto sobre la DMO, se recomienda que, en mujeres jóvenes y adolescentes, el agonista de la GnRH se use después de una cuidadosa consideración y como terapia de segunda línea y después de una discusión con especialista, considerando los posibles efectos secundarios y riesgos para la salud a largo plazo (p. ej., salud ósea). (4)

II.II.iv Antagonista de la GnRH

Evidencia emergente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre antagonistas orales de GnRH (elagolix, relugolix y linzagolix) sugiere que son efectivos en el alivio del dolor asociado con la endometriosis.

Al igual que los agonistas de la GnRH, existe evidencia de efectos secundarios considerables con estos medicamentos (incluido el impacto potencial en la densidad ósea), y deben discutirse con el paciente al ofrecer este tratamiento, se consideran de segunda línea.

Al igual que con los agonistas de GnRH, según la guía ESHRE 2022 se recomienda en mujeres jóvenes y adolescentes, que se determine el uso del antagonista de GnRH luego de una meticulosa valoración y discusión con el especialista, considerando los posibles efectos secundarios y los riesgos para la salud a largo plazo (p. ej., la salud ósea). (4)(109)(110)

II.II.v Inhibidores de la aromatasa (IA)

Son fármacos que disminuyen el paso de andrógenos a estrógenos y que han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor por endometriosis y de algunas patologías incluidas el cáncer de mama estrógeno dependiente. Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación más comunes, letrozol y anastrozol, son inhibidores reversibles de la enzima aromatasa, que compiten con los andrógenos por los sitios de unión de la aromatasa.

La evidencia consiste en una revisión sistemática del 2011, que incluye principalmente estudios controlados no aleatorizados e informes de casos en mujeres con endometriosis rectovaginal o mujeres que son refractarias al tratamiento médico y quirúrgico previo, y 2 estudios más recientes. (111)(112). Existe falta de evidencia sobre los efectos a largo plazo de los inhibidores de la aromatasa.

Debido a los graves efectos secundarios (sequedad vaginal, sofocos, disminución de la densidad mineral ósea), los inhibidores de la aromatasa solo deben indicarse después de que se hayan agotado todas las demás opciones de tratamiento médico o quirúrgico. Teniendo en cuenta estos aspectos, los inhibidores de la aromatasa se recomiendan en mujeres con dolor asociado a endometriosis refractarias a tratamiento médico o quirúrgico. Los inhibidores de la aromatasa se pueden prescribir en combinación con anticonceptivos orales, progestágenos, agonistas de GnRH o antagonistas de GnRH. (4)

II.III Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico para eliminar las lesiones endometriósicas y las adherencias ha sido durante mucho tiempo una parte importante del tratamiento de la endometriosis.

Históricamente, los abordajes quirúrgicos se lograban mediante cirugía abierta, pero en las últimas décadas ha dominado la laparoscopia. La eliminación de la endometriosis puede lograrse mediante escisión, diatermia o ablación/vaporización. La liberación de adherencias tiene como objetivo restaurar la anatomía pélvica. Además, algunos médicos utilizan la interrupción de las vías nerviosas pélvicas con la intención de mejorar el control del dolor. (4)

II.III. a Cirugía laparoscopia diagnóstica vs tratamiento médico

Aunque se resumió en una revisión Cochrane, solo hay pocos ensayos pequeños que comparan los resultados del dolor después de la laparoscopia diagnóstica y las intervenciones laparoscópicas, pero no se pudo realizar un metanálisis. Esto limita mucho la extracción de conclusiones válidas sobre el beneficio de la cirugía para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis. (113)(114)(115)(116)

Los estudios que evaluaron el efecto pre y post quirúrgico sobre el dolor y la calidad de vida se resumieron en otra revisión, informando que la cirugía para la endometriosis resultó en una mejoría general en la CdV relacionada con la salud, con la mayor mejoría a nivel del dolor corporal (117). Se informó una conclusión similar para la calidad de vida sexual (114). Hay que tener en cuenta que los ensayos quirúrgicos utilizan en su mayoría un seguimiento de 6 a 12 meses, aunque algunos estudios siguieron a los pacientes hasta 3 años. La cirugía para la endometriosis se considera un procedimiento relativamente seguro, según estudios que muestran un bajo número de complicaciones graves (73)(114)(119). Teniendo en cuenta estos datos, se formuló una fuerte recomendación que indica que los médicos deben ofrecer el tratamiento quirúrgico como una de las opciones para aliviar el dolor asociado con la endometriosis.

La laparoscopia generalmente se asocia con menos dolor, una estancia hospitalaria más corta, una recuperación más rápida y una mejor estética, por lo que generalmente se prefiere a la cirugía abierta. Si no se dispone de la experiencia pertinente con laparoscopia, se debe derivar al paciente a un centro especializado. (4)

II.III. b Ablación vs escisión

Una revisión sistemática y un metanálisis (120) identificaron tres ECA (121)(122)(123) que compararon la escisión con la ablación de la endometriosis. El estudio de Wright et al. no se incluyó en el metanálisis debido a datos incompletos, pero mostró que la escisión y la ablación mejoraron por igual el dolor pélvico asociado con la endometriosis leve (123). El metanálisis de los otros dos ECA mostró que la escisión laparoscópica fue significativamente superior a la ablación en la reducción de los síntomas de la puntuación central de dolor EHP-30, la disquecia y el dolor pélvico crónico (120). También hubo una tendencia en la reducción de las puntuaciones de dismenorrea y dispareunia después de la escisión en comparación con la ablación, pero esto no alcanzó significancia estadística. Uno de estos tres ECA publicó más tarde sus datos de seguimiento de 5 años y mostró que la escisión era mejor que la ablación para tratar la dispareunia profunda (124).

La evidencia de ablación vs escisión se basa en estudios que incluyen mujeres con formas heterogéneas de endometriosis. Algunos de estos estudios excluyeron a las mujeres con endometriosis profunda, en las que de todos modos no se suele aplicar la ablación. Es probable que el abordaje por escisión sea más adecuado para las lesiones profundas de endometriosis, ya que es imposible saber si la lesión se destruye de forma completa con técnicas ablativas.

II.III. c. Endometriosis peritoneal superficial

Algunos consideran la endometriosis peritoneal superficial (SPE) como una entidad separada de los endometriomas ováricos y la endometriosis profunda. Sin embargo, otros argumentan que con frecuencia se encuentran juntos y es probable que sean diferentes formas de la misma condición.

No hay ensayos que estudien específicamente el efecto de la cirugía para SPE sobre los síntomas de dolor. Algunos estudios incluyeron solo mujeres en estadio I y II de ASRM y la mayoría de ellas pueden tener endometriosis peritoneal superficial (SPE). Sin embargo, el estadio II de la ASRM también pueden tener mujeres con endometriomas ováricos menores de 1 cm o endometriosis profunda, por lo que sería imposible generalizar los resultados de estos estudios a mujeres con endometriosis peritoneal superficial (SPE) solamente.

Se recomienda la realización de estudios prospectivos, aleatorizados e idealmente ciegos con suficiente evidencia científica para determinar de manera inequívoca si el tratamiento quirúrgico

de la endometriosis peritoneal superficial mejora los resultados clínicos a corto y largo plazo, como la reducción de los síntomas de dolor y la mejoría en la calidad de vida. (4)

II.III. d. Interrupción quirúrgica de vías nerviosas pélvicas

La eficacia de la interrupción quirúrgica de las vías nerviosas pélvicas en la dismenorrea primaria y secundaria se analizó en una revisión Cochrane que incluyó seis ECA en mujeres con endometriosis (125). Tres de estos ECA evaluaron el efecto de la ablación laparoscópica del nervio uterosacro (LUNA) asociado a cirugía laparoscópica conservadora para la endometriosis (126)(127)(128); los otros tres (Candiani, et al., 1992 (129), Tjaden, et al., 1990 (130), Zullo, et al., 2003 (131)) estudiaron los efectos de la neurectomía presacra (PSN) asociado a la cirugía conservadora para la endometriosis (órgano o preservación de la fertilidad), (2 por laparotomía, uno por laparoscopia).

Se puede concluir que LUNA no es beneficioso como procedimiento adicional a la cirugía laparoscópica convencional para la endometriosis, ya que no ofrece ningún beneficio adicional sobre la cirugía sola. La PSN es beneficiosa para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis como complemento de la cirugía laparoscópica convencional, pero se debe enfatizar que la PSN requiere un alto grado de habilidad y está asociada con un mayor riesgo de efectos adversos como sangrado intraoperatorio y estreñimiento postoperatorio, urgencia urinaria y parto indoloro. (4)

II.III. e. Cirugía para el endometrioma de ovario

Hasta donde se sabe, no existen ECA que compare la cistectomía vs tratamientos en mujeres con endometrioma y que midan el efecto sobre los síntomas de dolor.

Una revisión Cochrane realizada por Hart y colaboradores (132) que incluyó dos ECA que compararon la escisión laparoscópica de quistes endometriósicos ováricos (3 cm o más) con el drenaje y la coagulación mediante coagulación bipolar (133)(134).

Un ECA adicional, publicado después de la revisión Cochrane, asignó al azar a 90 mujeres a cistectomía o vaporización láser CO₂.

Un pequeño ECA multicéntrico (n = 51) comparó las técnicas de extracción y escisión/ablación combinadas para el tratamiento de endometriomas ováricos bilaterales mayores de 3 cm (135).

La cistectomía es probablemente superior al drenaje y la coagulación en mujeres con endometrioma de ovario (y 3 cm) con respecto a la recurrencia del dolor asociado con la endometriosis y la recurrencia del endometrioma (132), lo que respalda la formulación de una

recomendación fuerte. Los datos de seguimiento más largos muestran tasas de recurrencia similares para la cistectomía y la vaporización con láser de CO2.

Si bien se puede esperar una superioridad de la escisión sobre el drenaje y la coagulación/ablación, se deben tener en cuenta las posibles dificultades en la extracción de endometriomas muy pequeños debido a la falta de un plano quirúrgico claro. Con respecto a la reserva ovárica, los datos muestran que la cirugía ovárica puede tener un impacto sobre la reserva ovárica, pero los datos que comparan el impacto de diferentes técnicas deben interpretarse con cautela. Al contemplar la cirugía para los endometriomas, particularmente para los endometriomas recurrentes, se debe considerar cuidadosamente la reserva ovárica y el daño ovárico. (4)

Para la comparación de la cistectomía y la vaporización con láser de CO2, se dispuso de un ECA y un estudio retrospectivo (136)(137), concluyendo ambos que existen tasas de recurrencia similares de ambas técnicas más allá del primer año para el tratamiento de endometriomas, Carmona et al. también informaron que las tasas de recurrencia pueden ser más bajas después de la cistectomía en el primer año.

En los estudios analizados, se incluyeron pacientes con endometriomas y síntomas asociados con la endometriosis (dolor y/o infertilidad).

II.III. f. Cirugía para la endometriosis profunda

La endometriosis profunda (DE) se extiende por debajo del peritoneo y puede afectar los ligamentos uterosacros, las paredes laterales de la pelvis, el tabique rectovaginal, la vagina, el intestino, la vejiga o el uréter. La extirpación de estos nódulos suele realizarse cuando se opta por el tratamiento quirúrgico. La afectación colorrectal no es rara en la endometriosis profunda. Se ha informado endometriosis profunda que afecta al intestino en el 5-12 % de las mujeres afectadas por endometriosis (138). El término "endometriosis intestinal" se utiliza cuando las glándulas similares al endometrio y el estroma se infiltran en la pared del tracto gastrointestinal (139). En caso de infiltración, alrededor del 90% se localiza en el colon sigmoide o el recto. Otras localizaciones como intestino delgado, apéndice y ciego son menos frecuentes. La afectación colorrectal puede provocar cambios en los hábitos intestinales, como estreñimiento, diarrea, tenesmo, disquecia y rectorragia. Estos síntomas pueden variar según la ubicación y el ciclo menstrual (140).

Por lo tanto, es necesario un diagnóstico preciso sobre la presencia, ubicación y extensión de la endometriosis para planificar el tratamiento quirúrgico. Los enfoques de tratamiento para la endometriosis colorrectal incluyen rasurado superficial, resección discoide y resección segmentaria del intestino para extirpar los nódulos profundos de endometriosis. Se han publicado muchas series de casos para estos métodos desde finales de la década de 1980.

En general, los datos muestran que la cirugía mejora el dolor y la calidad de vida en mujeres con endometriosis profunda. Aun así, la literatura sobre el tratamiento y el resultado de la cirugía de endometriosis profunda debe interpretarse con cautela. Es de suma importancia que se tenga en cuenta el tipo de estudio, el abordaje quirúrgico, la técnica quirúrgica y la forma en que se mide el resultado. Hay una falta de consistencia en la forma en que los estudios informaron el resultado, y la revisión sistemática sobre este tema se basó en estudios pequeños e informes de casos. Estas limitaciones se reflejan en el nivel de evidencia. Dado que la cirugía en mujeres con endometriosis profunda posiblemente se asocie con tasas significativas de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias, la recomendación se formuló como una recomendación débil y se complementó con una sugerencia de que dicha cirugía se realiza idealmente en un centro especializado y solo después de que la paciente esté informada sobre los posibles riesgos, beneficios y efectos a largo plazo. (4)

Comparaciones entre rasurado, escisión discoide y resección segmentaria

Hay un debate en curso en la literatura sobre si se debe usar rasurado, escisión discoide o resección segmentaria con anastomosis para la endometriosis colorrectal. Además, el uso de electrocauterio o el láser de CO₂ también es tema de debate (141). En muchos de los estudios, la selección de pacientes es cuestionable, porque no siempre está claro que ambas opciones quirúrgicas serían factibles en la cohorte de pacientes presentada.

En resumen, la literatura es inequívoca con respecto a algunos aspectos del tratamiento de mujeres con endometriosis colorrectal. Debe realizarse en un entorno multidisciplinario con un enfoque mínimamente invasivo con el objetivo de eliminar radicalmente todas las lesiones de endometriosis.

Además de una mejora significativa del dolor, el tratamiento radical de la endometriosis profunda también tiene un impacto positivo en los resultados de fertilidad (142). Para lesiones en el colon sigmoide, se debe realizar una resección segmentaria. Para la endometriosis profunda que involucra el recto, se puede elegir un enfoque más personalizado.

Se prefiere un abordaje laparoscópico porque se asocia con una mejor recuperación postoperatoria, una estancia hospitalaria más corta y un mejor resultado cosmético. Si no se dispone de experiencia laparoscópica relevante, se recomienda derivar al paciente a un centro experto. (143)(144)

En cuanto a la endometriosis de los ligamentos uterosacros, vagina, fondo de saco, vejiga y uréteres. Existe gran heterogeneidad de las poblaciones de pacientes, los abordajes quirúrgicos, las técnicas y las preferencias por tanto no es posible extraer una conclusión válida sobre las técnicas a aplicar para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis profunda.

II.IV Tratamiento radical

Histerectomía para el dolor asociado a la endometriosis

No existen ECA sobre histerectomía (con o sin ooforectomía) para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis; la mayoría de los artículos publicados son series de casos retrospectivos y solo hay unos pocos estudios prospectivos. Una revisión no sistemática realizada por Martin concluyó que la histerectomía para el dolor pélvico crónico no especificado asociado con la endometriosis fue un enfoque exitoso en muchas mujeres (145)

La histerectomía para el dolor asociado con la endometriosis parece ser eficaz para aliviar los síntomas y reduce significativamente la necesidad de una nueva cirugía. Esta puede ser una opción particularmente buena en mujeres con adenomiosis significativa concomitante. Debe tenerse en cuenta que la histerectomía, especialmente cuando se combina con salpingooforectomía bilateral, no es una opción para las mujeres que todavía desean concebir. Además, la histerectomía con salpingooforectomía bilateral puede tener un efecto significativo a largo plazo. (146)

Es importante enfatizar que las mujeres con endometriosis aún pueden experimentar síntomas de dolor después de la histerectomía, debido a la endometriosis residual o la centralización del dolor. (4)

En caso de histerectomía, se prefiere la realización de una histerectomía total (es decir, extirpación del útero y el cuello uterino). Esta recomendación se basa en el posible riesgo de endometriosis y adenomiosis persistentes dentro del cuello uterino retenido y/o adyacente a él con histerectomía subtotal. (4)

II.V Terapias médicas adjuntas a la cirugía

La pregunta sobre si las terapias médicas son efectivas como complemento de la terapia quirúrgica, considera tanto las terapias para mejorar los resultados quirúrgicos inmediatos como las terapias dirigidas a la prevención secundaria, es decir, la prevención de la recurrencia de la enfermedad y/o los síntomas.

La revisión Cochrane que considera el tratamiento preoperatorio y posoperatorio en relación con el manejo de quistes, dolor e infertilidad (147) se actualizó en 2020 (148).

II.V. a Tratamiento médico preoperatorio

Con respecto al tratamiento preoperatorio, la revisión actualizada no muestra ningún beneficio con respecto al dolor, la dismenorrea o la recurrencia de la dispareunia. (149).

II.V. b Tratamiento médico postoperatorio

Con base a la evidencia actual de la revisión Cochrane de Chen et al. (148), se concluye que hay un beneficio moderado de la terapia hormonal postoperatoria (dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía) si este tratamiento se prescribe con el único objetivo de mejorar el resultado de cirugía. Además, existe inconsistencia entre los estudios sobre si el tratamiento hormonal postoperatorio tiene un efecto favorable sobre la recurrencia del dolor o la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. Se estableció una recomendación débil sobre la terapia hormonal postoperatoria, se puede prescribir para otras indicaciones como la anticoncepción o la prevención secundaria.

II.V. c Tratamiento médico vs quirúrgico para la endometriosis

No hay evidencia concluyente para hacer una recomendación definitiva sobre si las terapias médicas o la cirugía son más efectivas para aliviar el dolor en mujeres con endometriosis. La cirugía es un tratamiento "instantáneo" potencial, pero las complicaciones quirúrgicas son posibles y, a menudo, solo brindan un alivio temporal del dolor con un riesgo considerable de recurrencia. El manejo médico no requiere anestesia general ni hospitalización, pero puede estar asociado con efectos secundarios a corto y largo plazo y es posible que los pacientes necesiten usar tratamientos médicos durante un período prolongado. (4)(150)(151)

II.VI Estrategias de manejo no médico

Las mujeres con endometriosis utilizan ampliamente estrategias de manejo no médicas. En un estudio reciente de cuestionario, se demostró que el 62,5 % de las pacientes suizas, austriacas y alemanas con endometriosis usaban medicina complementaria y alternativa (MCA).

El estudio informó también un vínculo entre un mayor uso de MCA y la insatisfacción con la atención médica (152). Amor et al. proporcionó una descripción de las "estrategias de autocontrol" destacando que al menos el 70 % de las personas con endometriosis usan calor, dieta, meditación, respiración, medicamentos sin receta y alcohol (153).

Cox et al. también notó una gran aceptación de terapias complementarias y concluyó que las personas con endometriosis tienen una gran necesidad de "recuperar el control" y desarrollar estrategias de autocontrol (154).

Tales datos muestran que hay lugar para alternativas no quirúrgicas y no farmacológicas para mujeres diagnosticadas con endometriosis. Las intervenciones y enfoques dependerán del impacto de las condiciones, las prioridades y preferencias de las pacientes y la disponibilidad de servicios. (4)

Greco et al. describió varios tratamientos diferentes, como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), terapias psicológicas y físicas a adolescentes con endometriosis que se ofrecen en Boston, aunque no evaluaron los resultados (155).

Los grupos de autoayuda pueden mejorar la calidad de vida, como sugiere un estudio de un grupo de personas, 9 de las 171 que sufrían dolor crónico fueron diagnosticadas específicamente con endometriosis (156).

II.VI. a Acupuntura

La acupuntura se considera un tratamiento complementario y no invasivo, se clasifica como medicina complementaria y alternativa (MCA). Es un componente clave de la medicina tradicional china.

Aunque se resumen en varios metanálisis, los estudios sobre acupuntura en mujeres con endometriosis son pequeños, inespecíficos y no ciegos. Los artículos incluidos tenían resultados mixtos y diferentes tipos de acupuntura, lo que dificultaba su evaluación. Además,

pueden surgir preguntas con respecto a los grupos de placebo ya que cualquier intervención de aguja en la piel proporciona estimulación sensorial y no es posible presentar un placebo inerte válido. (157)(158)(159)(160)(161)

Teniendo en cuenta estos aspectos, solo se pudo incluir un estudio pequeño, no específico y no ciego de baja calidad para respaldar una recomendación sobre la acupuntura.

Por lo tanto, se concluyó que, con base en la literatura actual, no se puede hacer ninguna recomendación sobre el uso de la acupuntura para mejorar la calidad de vida y reducir el dolor en mujeres con endometriosis. (4)

II.VI. b Terapias físicas

Fisioterapia, masajes y terapia de liberación de puntos gatillo

Las publicaciones centradas en mujeres con endometriosis no produjeron mucha literatura relevante para guiar a los médicos en términos de efectividad e indicaciones para las intervenciones de fisioterapia.

La fisioterapia no es un "tratamiento" en sí mismo, sino una profesión que aborda el movimiento y la función humana afectados por una lesión o enfermedad. En consecuencia, los enfoques y las opciones terapéuticas pueden variar. Los fisioterapeutas de salud pélvica (a menudo ubicados en entornos de salud de la mujer) pueden enfocarse específicamente en la disfunción del piso pélvico, como problemas de vejiga, intestinos, sexuales y musculo esqueléticos. Es probable que los fisioterapeutas apoyen a las mujeres con el manejo de actividades, como ejercicios, estrategias de ritmo y establecimiento de objetivos. Cuando se trabaja con condiciones de dolor pélvico persistente, se vuelve más importante identificar miedos, creencias y otros problemas psicológicos, incluidas las barreras sociales.

Es probable que los fisioterapeutas que trabajan en el tratamiento del dolor hayan desarrollado más habilidades en los enfoques conductuales y el trabajo multidisciplinario, centrándose menos en la disfunción de órganos o tejidos y más en las respuestas del sistema nervioso y la calidad de vida. Como tal, es muy difícil extraer componentes específicos de los tratamientos de fisioterapia, ya que la interacción humana, las habilidades de comunicación y la atención centrada en el paciente afectarán todas las intervenciones.

Existe evidencia moderada de la efectividad de los ejercicios del piso pélvico que abordan la disfunción del piso pélvico para la incontinencia urinaria (162) y NICE también recomienda este enfoque para la incontinencia fecal (163). Las pautas NICE para la disfunción del suelo pélvico publicarán en breve sus recomendaciones sobre el entrenamiento supervisado de los músculos pélvicos para mejorar problemas como el prolapso de órganos pélvicos, la incontinencia urinaria de esfuerzo y mixta, así como la incontinencia fecal (163)

Los médicos deben saber que existen estrategias no médicas, como el entrenamiento del suelo pélvico, para estos problemas que pueden estar asociados con complicaciones de la endometriosis, pero no se identificaron investigaciones específicas para el entrenamiento del suelo pélvico en mujeres con endometriosis.

Los fisioterapeutas pueden utilizar enfoques pasivos como el masaje y la terapia de liberación de puntos gatillo. Sin embargo, una revisión de la literatura sobre la terapia manual de puntos gatillo (TPMT) para reducir el dolor crónico no relacionado al cáncer encontró 2 ensayos de dolor pélvico que cumplieron con los criterios de inclusión (180). Estos estudios no demostraron ninguna reducción significativa del dolor en comparación con el masaje general (como intervención de control) y, en general, la revisión concluyó que la terapia de puntos gatillo no se puede recomendar para el dolor crónico.

II.VI. c Ejercicio

El ejercicio tiene una amplia gama de beneficios, incluida la mejora de la salud mental y la disminución del riesgo de una gran cantidad de enfermedades crónicas no transmisibles, tal como lo describe y recomienda la OMS.

Para el ejercicio y la actividad, tampoco hay literatura suficiente para llegar a una conclusión firme de su beneficio para aliviar el dolor pélvico crónico o el dolor relacionado con la endometriosis. Sin embargo, el ejercicio y la actividad se consideran parte de un estilo de vida saludable en general. (4)(164)(165)

II.VI. d Electroterapia

Una revisión Cochrane sobre la Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea (TENS) para el dolor crónico (no específico de la endometriosis) concluyó que la literatura publicada sobre el tema carece de rigor metodológico o de informe sólido necesario para hacer evaluaciones confiables del papel de la TENS en el tratamiento del dolor crónico (166)(167).

II.VI. e Intervenciones psicológicas

Se incluyeron 3 revisiones que consideraron el impacto de las intervenciones psicológicas para los síntomas asociados con la endometriosis y/o además de la cirugía/otro tratamiento médico.

Los ensayos se diseñaron con diferentes metodologías y se basaron en diferentes marcos psicológicos y tipos de intervención. Aunque es posible investigar los resultados validados (p. ej., dolor, calidad de vida, infertilidad, ansiedad y depresión), es difícil separar los efectos, ya que estos resultados pueden superponerse e interactuar. (168)(169)(170).

En resumen, no se pueden hacer recomendaciones sobre la efectividad de los enfoques psicológicos para mejorar el dolor y la calidad de vida en mujeres con endometriosis. Sin embargo, es vital que los médicos sean conscientes del impacto psicológico de vivir con dolor, infertilidad y problemas pélvicos funcionales y consideren la posibilidad de apoyo psicológico.

II.VI. f Nutrición

Se ha postulado mucho que la dieta puede afectar los síntomas de la endometriosis, lo que puede basarse en la observación de que la dieta puede afectar varios procesos, como la inflamación, el metabolismo de las prostaglandinas y la actividad de los estrógenos. Aun así, existen estudios muy limitados, de calidad limitada, que evalúan el beneficio de las intervenciones dietéticas y su efecto sobre los síntomas de la endometriosis.

Una revisión de Hansen et al, incluyó seis estudios que informaron que los ácidos grasos omega-3 tienen un efecto positivo sobre la dismenorrea con una intensidad y duración del dolor reducidas y un menor uso de analgésicos (171). En la revisión de Huijs y Nap, se incluyeron 4 estudios, todos mostraron significativamente disminución en las puntuaciones de dolor después del uso de ácidos grasos, no así en los controles (172).

En cuanto a la vitamina D, la revisión incluyó 2 estudios con resultados opuestos. Un pequeño ECA más reciente que comparó el efecto de un suplemento de vitamina D, aceite de pescado (suplemento de ácidos grasos omega-3) y placebo, en cuanto a las puntuaciones de dolor, informó una mejoría significativa después de la suplementación con vitamina D, pero informó un efecto similar en el grupo placebo (173). Se observó una mejoría más modesta en los pacientes que recibieron aceite de pescado.

En la revisión de Huijs y Nap los antioxidantes, el gluten y la soja no se estudiaron bien. Llegaron a la conclusión de que los nutrientes con propiedades antiinflamatorias directas o

indirectas podrían tener un efecto sobre el dolor relacionado con la endometriosis, pero aún no hay evidencia disponible para el desarrollo de una dieta específica para la endometriosis (172).

Al mirar la literatura sobre la dieta, se debe tener en cuenta que las mujeres con endometriosis pueden cambiar sus dietas para mejorar los síntomas.

En cuanto a la ingesta dietética, el estudio de Savaris et al. encontraron una ingesta significativamente menor de ácidos grasos poliinsaturados y una ingesta significativamente mayor de fibra en mujeres con endometriosis (174). En el mismo estudio, los autores no encontraron ninguna diferencia en los antioxidantes en la dieta de mujeres con o sin endometriosis, mientras que Mier-Cabrera et al. en un estudio de tamaño razonable (n=163) encontró una ingesta dietética más baja de antioxidantes vitaminas A, C y E en mujeres con endometriosis (175).

El estudio de Schink et al. proporciona un análisis detallado y diferenciado de la ingesta de nutrientes en mujeres con endometriosis y controles, así como información sobre intolerancias alimentarias, alergias y síntomas gastrointestinales. El estudio mostró una mayor prevalencia de intolerancias alimentarias (25,6 % frente a 7,7 %), alergias (57 % frente a 31 %) y síntomas gastrointestinales (77 % frente a 29 %) en mujeres con endometriosis en comparación con los controles. La ingesta de nutrientes también difirió significativamente con una menor ingesta de proteínas animales, vitamina C, vitamina B12 y magnesio. Los autores sugirieron que una intervención dietética por parte de un nutricionista profesional puede ayudar a reducir la carga de la enfermedad en mujeres con endometriosis (176).

Finalmente, los datos de un estudio cualitativo brindan información sobre la motivación de las mujeres con endometriosis para realizar y mantener cambios en la dieta (177). Los participantes (n=12) realizaron cambios dietéticos individuales, que consistieron principalmente en excluir o disminuir la ingesta de gluten, productos lácteos y aumentar la ingesta de carbohidratos y aumentar la ingesta de frutas, verduras y pescado. A partir de un análisis temático, los autores concluyeron que las participantes experimentaron una disminución de los síntomas de la endometriosis (dolor y fatiga) y obtuvieron una mayor comprensión de sus cuerpos después de realizar cambios dietéticos individuales.

II.VI. g Medicina Tradicional China

La evidencia para la medicina china (MC) de la literatura revisada no fue sólida y los estudios generalmente se construyeron de manera deficiente. Existe el problema asociado con los médicos de la sociedad occidental que aplican la terapia MC en un entorno médico occidental. Solo se revisaron dos estudios por ser de mejor calidad, pero ambos tenían una alta tasa de abandono, por lo que el estudio de Flower et al., fue demasiado pequeño para aplicar cualquier análisis estadístico (178). El segundo estudio no encontró ninguna diferencia significativa entre las puntuaciones de dolor en los dos grupos MC y dieta; sin embargo, no fue ciego ni comparado con placebo (179)

En conclusión, se recomienda que se discutan estrategias no médicas para abordar la calidad de vida y el bienestar psicológico en mujeres que padecen los síntomas de endometriosis. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones para ninguna intervención no médica específica (medicina china, nutrición, electroterapia, acupuntura, fisioterapia, ejercicio e intervenciones psicológicas) para reducir el dolor o mejorar las medidas de calidad de vida en mujeres con endometriosis, ya que los beneficios potenciales y los daños no están claros (4)

II.VII Tratamiento de la infertilidad asociado a endometriosis

Según los resultados de la revisión de Cochrane, la supresión de la función ovárica (por medio de danazol, agonistas de GnRH, progestágenos, OCP) para mejorar la fertilidad en mujeres con endometriosis no es eficaz y no debe ofrecerse solo para esta indicación. (181)

La supresión ovárica después del tratamiento quirúrgico de la endometriosis no debe prescribirse para mejorar las tasas de embarazo. Se observó que la indicación de la misma luego del tratamiento quirúrgico probablemente no tiene un efecto negativo sobre las posibilidades de embarazo, y, por lo tanto, puede ser prescripto para el control del dolor, o en mujeres que no desean intentar concebir inmediatamente después de la cirugía, pero no con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo. (4)

Los estudios no muestran ningún beneficio de la pentoxifilina, el inhibidor de la aromatasa posoperatorio (letrozol) o el agonista de GnRH posoperatorio (triptorelina) para mejorar las tasas de embarazo en mujeres con endometriosis. (182)(183)

En cuanto a la indicación de laparoscopia quirúrgica la revisión de Bafort et al., determinó que la cirugía en mujeres con endometriosis en estadio I/II rASRM mejoró la tasa de embarazo en curso, aunque faltan datos sobre las tasas de nacidos vivos y una comparación directa con la reproducción médicamente asistida (184).

Para la cirugía de endometrioma y endometriosis profunda tampoco se puede realizar una recomendación sólida; dado que falta de estudios comparativos que evalúen la concepción espontánea después de la cirugía en comparación con ninguna cirugía. (4)

La decisión de realizar la cirugía se debe guiar por la presencia o ausencia de síntomas de dolor, la edad y preferencias de la paciente, antecedentes de cirugía previa, presencia de otros factores de infertilidad, reserva ovárica y EFI estimado. (4)

III. CONCLUSIÓN

La endometriosis se presenta como una patología que en los últimos años ha mostrado una prevalencia de entre 2 a un 10% de la población general femenina, llegando a un 50% en pacientes que presentan infertilidad, se sabe que los datos aportados están subestimados debido a que la sintomatología es variable y para su diagnóstico confirmatorio se requería hasta hace muy poco de la laparoscopia diagnóstica e histología.

La endometriosis afecta la calidad de vida de mujeres en plena edad reproductiva generando implicancias biológicas, laborales, sociales, sexuales, psicológicas y reproductivas. Se reconoce recientemente el rol de agentes ambientales en su patogenia, así como de factores genéticos asociados que podrían estar implicados en el desarrollo de esta entidad.

En este último tiempo se ha visto un gran interés de la comunidad científica por tratar de lograr pautas o guías que determinen un abordaje más universal y práctico. La evidencia reportada más recientemente logró la formulación de recomendaciones que fueron plasmadas en la última guía de ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2022.

Como cambio de paradigma se hace hincapié en el diagnóstico clínico de la patología tomando en cuenta la sintomatología de la paciente, el examen físico y pruebas diagnósticas complementarias no invasivas como la ecografía y la RNM, sabiendo que el valor de estas técnicas es bajo en la endometriosis peritoneal superficial, por ende, la laparoscopia deja de ser la prueba de referencia y se recomienda en casos de resultados negativos de imagen y/o cuando el tratamiento empírico fracasa o es inapropiado. Este cambio permite realizar un abordaje terapéutico precoz mejorando la calidad de vida de las mujeres y evitando en muchos casos la progresión de esta enfermedad.

Se plantean múltiples enfoques terapéuticos desde tratamientos complementarios no médicos, médicos conservadores hasta invasivos y radicales con distintos resultados, como fueron analizados según diversos estudios, la elección del mismo debe ser individualizado a cada paciente.

Como novedad se incluye el uso de antagonistas de la GnRH en el tratamiento médico de segunda línea, pudiendo ser una opción en casos seleccionados. Se observó además que el tratamiento médico postoperatorio puede ser beneficioso para tratar el dolor principalmente en mujeres que no desean un embarazo reciente.

El danazol y los antiprogestágenos, la ablación laparoscópica del nervio uterosacro (LUNA), la neurectomía presacral (PSN) y los agentes antiadherentes ya no se incluyen dentro de las recomendaciones.

Finalmente, el reconocimiento de esta patología en el pronóstico reproductivo de las pacientes ha llevado a una estadificación de la misma por parte de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM 1997), si bien esta clasificación se mantiene vigente se añadió en esta última revisión la clasificación EFI (Índice de fertilidad de la endometriosis) con el objetivo de plantear la opción terapéutica más adecuada para mejorar los índices de embarazo.

Se determinó que el tratamiento quirúrgico en estadios precoces (I-II) con ablación o resección de los implantes y adhesiolisis mejora la fertilidad.

A pesar de que la endometriosis fue descrita hace muchos años y se han realizado avances en cuanto a la epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, quedan muchas cuestiones sin respuesta.

Sería de esperar que, en un futuro, con los avances en las áreas de inmunobiología, farmacología y genética puedan desarrollarse mayores opciones en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento, logrando aportar mejores beneficios en la calidad de vida y el pronóstico reproductivo.

IV. ANEXO

(a) REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

Stage I (Minimal) 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) 16-40 _____
 Stage IV (Severe) >40 _____
 Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial		Complete
		4		40
Ovary	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries



Imagen 3.1, extraída de la Actualización de Consenso de Endometriosis, FASGO, octubre 2019. (6)

(c)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/>			Historical Surgical EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

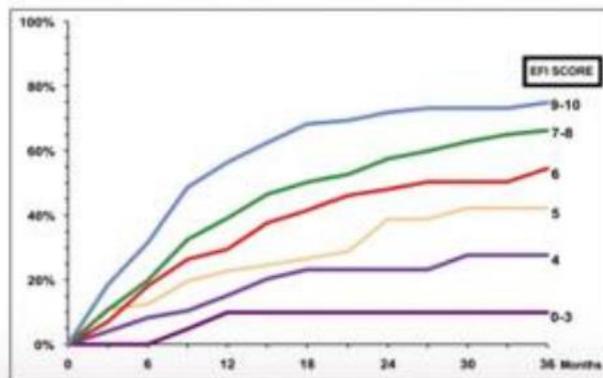


Imagen 3.2, extraída de la Actualización de Consenso de Endometriosis, FASGO, octubre 2019 (6)

V. BIBLIOGRAFÍA

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20: 2698-2704.
2. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83: 149-155.
3. Milán PF. Manejo de la paciente con Endometriosis durante la Edad Fértil. Guía práctica clínica basada en la evidencia. Sociedad española de fertilidad. 2018.
4. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Endometriosis Guideline Development Groupjunio2022.
5. Durón González R, Morera PB. Endometriosis. 2018;35(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-23.pdf>
6. Aznarez. R, Dionisi H, et al. Actualización de Consenso Endometriosis 2019. FASGO. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_d_e_Consenso_Endometrio_sis_2019.pdf
7. Esther Perez Carbajo, Jose Antonio Sevilla Ros. Endometriosis. Guías clínicas Fisterra Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro, Madrid. España. 2017. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endometriosis/>
8. Caicedo.A, Mantilla. A, Godoy P Endometriosis e infertilidad. Aspectos básicos para el abordaje inicial Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2022; Volumen 60 número 1: 19–36
9. Adolfo Restrepo GC. ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMA E INFERTILIDAD. Vol. 18, Revista. 2010. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-5256201000200006
10. Lu P.Y., Ory S.Y. Endometriosis: current management. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70: 453-463.
11. Copeland Larry J, Jarrell John F, McGregor James A.: *Ginecología* 1994
12. Diwadkar G. B, Falcone T. *Semin Reprod Med.* 2011 Mar; 29(2):124-9. Epub 2011 Mar 24. Surgical management of pain and infertility secondary to endometriosis.
13. Bridges JE. Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 696-700.
14. Gaetje R. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 1995; 346: 1463-4.
15. Marcoux S, Malheux R, S.B. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-22
16. Norwood GE. Sterility and fertility in women with pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1960; 3:456.
17. Goodall JR. A study of endometriosis, endosalpingosis, endocervicosis, and peritoneo-ovarian sclerosis: A clinical and pathological study. Philadelphia: JB Lippincott, 1943.
18. Kashima K., et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 84: 61- 4.
19. Treloar SA, et al. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril.*1999; 71:701-10.
20. Zondervan KT, Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Jianghai L, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature Genetics* 2011; 43: 56-51.
21. Eskenazy B., Warner L. M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Ginecol. Clin. North Am.* 1997; 24:235-258.
22. Cramer DW, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *Jama* 1986; 255: 1904-8.
23. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *British Medical Journal* 1993; 306: 182- 4.
24. Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology* 1998; 9: 504-10.
25. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 412-5.
26. Berger MJ, Alper MM. Intractable primary infertility in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Reprod Med* 1986; 31: 231-5.
27. Stillman RJ, Miller LC. Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril*, 1984; 4: 369-72.

MONOGRAFIA FINAL – POSGRADO EN GINECOLOGIA

28. Missmer SA, et al. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82:1501-8.
29. Koninckx PR. The physiopathology of endometriosis: pollution and dioxin. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 Suppl 1: 47-9; discussion 50
30. Rier SE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology* 1993; 21:433-441.
31. Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. *Human Reproduction* 2002; 17: 1704-1708.
32. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103(Suppl 7):151-156.
33. Tabibzadeh S. Cytokines and the hypothalamic-pituitary-ovarian-endometrial axis. *Human Reproduction* 1994; 9: 947-967. La endometriosis y su repercusión en la fertilidad 37
34. Rier S, Yeaman G. Immune Aspects of Endometriosis: Relevance of Uterine Mucosal Immune System. Department of Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, New York. 1997.
35. Taylor MJ, et al. 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) increases the release of tumor necrosis factor-alpha (TNF) & induces ethoxyresorufin-Odeethylase (EROD) activity in rat Kupffer's cells (KCs). *Toxicologist* 1990; 10:276-282.
36. Clark GC, et al. Tumor necrosis factor involvement in 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated endotoxin hypersensitivity in C57BL/6j mice congenic at the Ah locus. *Toxicology & Applied Pharmacology* 1991; 111:422-431.
37. Hoglen N, et al. Effects of xenobiotics on serum tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) release after LPS in rats. *Toxicologist* 1992; 12:290-297.
38. Zhao D, Pritts EA, Chao VA, Savouret JF, Taylor RN. Dioxin stimulates RANTES expression in an in-vitro model of endometriosis. *Molecular Human Reproduction* 2002; 8: 849-854.
39. Rier S, Foster W. Forum: environmental dioxins and endometriosis. *Toxicological Sciences* 2002; 70:161-170.
40. Bulun SE, Zeitoun KM, Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 182: 767-775.
41. Mayani A, et al. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 373-5.
42. USEPA (United States Environmental Protection Agency) (1997). Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. 1997.
43. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10: 649.
44. Stefanson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002,17:555- 9.
45. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trials. *Hum Reprod* 2002; 17:426-31.
46. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015. 2015:795976.
47. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: ¿are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online*. 2012. 24(5):496-502
48. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(8):2385.
49. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012. 98(3):511-9.
50. Hornstein MD, Gibbons WE. Endometriosis: Treatment of infertility in females. *Uptodate*, 2020.
51. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril*. 2013. 100(3):622–3.
52. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017. 96(6):659–67.
53. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018. 4(1).
54. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. 50:27–38.
55. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008. 1127:106-15.
56. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018. 50:50–60.

MONOGRAFIA FINAL – POSGRADO EN GINECOLOGIA

57. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53: 978-983.
58. Endometriosis LA, Su Y, En R, Fertilidad LA, Giorgetta R, Dehl DA. FACULTAD DE MEDICINA ESCUELA DE POSTGRADUADOS UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY MONTEVIDEO-URUGUAY. 2011.
59. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 747-53.
60. Baker HR, Symonds EM. The resolution of chronic pelvic pain after normal laparoscopy findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 835-6.
61. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11: 387-91.
62. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 702-8
63. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400-412.
64. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92: 1825-1833.
65. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, Nisenblat V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4: Cd012165.
66. Ulett NM. Actualización en los puntos clave de la endometriosis. *Revista Médica Sinergia*. 2019 May 1;4(5):35–43. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/191/499>
67. Endometriosis and infertility: a committee opinion The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704630/>
68. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *Bjog* 2004;111: 1204-1212.
69. Saridogan E, Becker C, Feki A, Grimbizis G, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich U, Vermeulen N, De Wilde R. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reproduction Open* (2017) 2017(4)
70. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382: 1244-1256
71. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020.
72. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ, Centres BE. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018b;8: e018924.
73. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998;13: 867-872.
74. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C, Guideline C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017;358: j3935.
75. Alfredo Alonso Fredis Lopez. Endometrioma: por qué y cuándo debe ser operado antes de los tratamientos de infertilidad. Controversias en ginecología y obstetricia. *Revista Peruana de Ginecología y obstetricia*. 169-178. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230451322015000200012
76. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology (Review Cochrane). 2010.
77. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Three dimensional architectures of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 980.
78. Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, et al. Current thinking on pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54 S52.
79. Copeland Larry J, Jarrell John F, McGregor James A.: *Ginecología* 1994.
80. Overton C, Davis C, Macmillan L, Shaw RW. *An Atlas of Endometriosis*. 2ª edición. UK 2002 The Parthenon Publishing Club p.15.
81. Sinder C. Splenoendometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1965; 92: 6.
82. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and

- Embryology. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group September 2013
83. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. CD001751. la enfermedad.
84. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: Cd004753.
85. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, Middleton LJ, Koscielniak M, Szubert W, Doust AM, Daniels JP. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396: 909-917.
86. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65: 379-383.
87. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;358: 1287-1288.
88. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management: NICE guideline NG73. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/evidence> 2017; September 2017: 191-208.
89. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: Cd001019.
90. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018;110: 137-152.e131.
91. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80: 560- 563
92. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214: 203- 211
93. Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92: 125-136
94. Perrot-Applanat M. Metalloprotéases et pathologies gynécologiques. *Réal Gynécol Obstet* 2004; 93: 51-6
95. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
96. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 523-529.
97. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016;94: 202-215
98. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151: 193-198.
99. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285: 167-173
100. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35: 1069-1076.
101. Godin R, Marcoux V. Vaginally Administered Danazol: ¿An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37: 1098-1103.
102. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res* 2013;41: 548-558
103. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25: 133-140
104. Agarwal SK. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications. *J Reprod Med* 1998; 43: 293-8.
105. Ortmann O, Diedrich K. Pituitary and extra-pituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *Hum Reprod* 1999; 14: 194-206.
106. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2000; 73: 1089-1096.
107. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd008475.
108. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of

- endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290: 513-523
109. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017;377: 28-40.
110. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, Gotteland JP, Lecomte V, Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020;114: 44-55.
111. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9: 89
112. Agarwal SK, Foster WG. Reduction in Endometrioma Size with Three Months of Aromatase Inhibition and Progestin Add-Back. *Biomed Res Int* 2015;2015: 878517.
113. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebocontrolled trial. *Fertil Steril* 2004;82: 878-884.
114. Bafort C, van Elst B, Neutens S, Meuleman C, Laenen A, d'Hoore A, Wolthuis A, Tomassetti C. Outcome after surgery for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertil Steril* 2020b;113: 1319-1327 e1313.
115. Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27: 477-485.
116. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62: 696-700
117. Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrao MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26: 266-278.
118. Bafort C, van Elst B, Neutens S, Meuleman C, Laenen A, d'Hoore A, Wolthuis A, Tomassetti C. Outcome after surgery for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertil Steril* 2020b;113: 1319-1327 e1313.
119. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018a;8: e018924.
120. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24: 747-756.
121. Barton-Smith P. An investigation of the surgical treatment of endometriosis [doctoral thesis] Guildford, UK: University of Surrey; 2010; Available at: <http://ethos.bl.uk>. Accessed May 8, 2017.
122. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94: 2536-2540.
123. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83: 1830-1836.
124. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21: 999-1004
125. Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
126. Johnson NP, Farquhar CM, Crossley S, Yu Y, Van Peperstraten AM, Sprecher M, Suckling J. A double-blind randomised controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation for women with chronic pelvic pain. *Bjog* 2004;111: 950-959
127. Sutton C, Pooley AS, Jones KD, Dover RW, Haines P. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Gynaecological endoscopy* 2001;10: 217- 222
128. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani PG. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;80: 310-319.
129. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 100-103.
130. Tjaden B, Schlaff WD, Kimball A, Rock JA. The efficacy of presacral neurectomy for the relief of midline dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology* 1990;76: 89-91
131. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F, Mastrantonio P. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 5-10.

132. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008
133. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertility and sterility* 2004;82: 1633-1637.
134. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertility and sterility* 1998;70: 1176-1180.
135. Muzii L, Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, Lecce F, Maiorana A, Maneschi F, Marana R et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. *Hum Reprod* 2016;31: 339-344
136. Candiani M, Ottolina J, Schimberni M, Tandoi I, Bartiromo L, Ferrari S. Recurrence Rate after "One-Step" CO (2) Fiber Laser Vaporization versus Cystectomy for Ovarian Endometrioma: A 3-Year Follow-up Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 901- 908
137. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertility and sterility* 2011;96: 251-254
138. Wills HJ, Reid GD, Cooper MJ, Morgan M. Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48: 292-295
139. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, Barakat H, Fauconnier A. [Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a "surgical classification"]. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31: 197-206.
140. Kaufman LC, Smyrk TC, Levy MJ, Enders FT, Oxentenko AS. Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: clinical presentation and preoperative diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1325-1332.
141. Working group of ESGE ESHRE and WES, Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich UA et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg* 2017a;14: 27
142. Darai E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19: 308-313. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209: 86-94. Darai E, Dubernard G.
143. Darai E, Ballester M, Chereau E, Coutant C, Rouzier R, Wafo E. Laparoscopic versus laparotomic radical en bloc hysterectomy and colorectal resection for endometriosis. *Surg Endosc* 2010a;24: 3060-3067.
144. Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010b;251: 1018-1023.
145. Martin DC. Hysterectomy for treatment of pain associated with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13: 566-572.
146. Sandström A, Bixo M, Johansson M, Bäckström T, Turkmen S. Effect of hysterectomy on pain in women with endometriosis: a population-based registry study. *Bjog* 2020;127: 1628-1635.
147. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003678.
148. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11: Cd003678.
149. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400-412
150. Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, Dridi D, Roberto A, Mosconi P, De Giorgi O, Cribiu FM, Somigliana E. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod* 2018;33: 202-211.
151. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27: 3450-3459.
152. Schwartz ASK, Gross E, Geraedts K, Rauchfuss M, Wolfler MM, Haberin F, von Orelli S, Eberhard M, Imesch P, Imthurn B et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019;38: 260-271
153. Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complement Altern Med* 2019b;19: 17.
154. Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with

- endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9: 62-68.
155. Greco CD. Management of adolescent chronic pelvic pain from endometriosis: a pain center perspective. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16: S17-19.
156. Barlow JH, Wright CC, Turner AP, Bancroft GV. A 12-month follow-up study of self-management training for people with chronic disease: ¿are changes maintained over time? *Br J Health Psychol* 2005;10: 589-599.
157. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd007864.
158. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12: e0186616.
159. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza AT, Savetsky-German J, Shields MH, Buring JE, Davis RB, Conboy LA, Highfield E et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21: 247-257.
160. Lund I, Lundeberg T. Is acupuncture effective in the treatment of pain in endometriosis? *J Pain Res* 2016;9: 157-165.
161. Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, Bijak M, Stockenhuber D, Fink M, Wolkenstein E. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis? A randomised controlled cross-over trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153: 90-93.
162. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10: Cd005654.
163. National Institute for Health and Care Excellence. Pelvic floor dysfunction: prevention and non-surgical management (NICE guideline [NG210]). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng210> 2021.
164. Bonochoer CM, Montenegro ML, Rosa ESJC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12: 4
165. Koppan A, Hamori J, Vranics I, Garai J, Kriszbacher I, Bodis J, Rebek-Nagy G, Koppan M. Pelvic pain in endometriosis: ¿painkillers or sport to alleviate symptoms? *Acta Physiol Hung* 2010;97: 234-239.
166. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: Cd00322
167. Bi XL, Xie CX. Effect of neuromuscular electrical stimulation for endometriosis-associated pain: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97: e11266.
168. Buggio L, Barbara G, Facchin F, Frattaruolo MP, Aimi G, Berlanda N. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Womens Health* 2017;9: 281-293.
169. Van Niekerk L, Weaver-Pirie B, Matthewson M. Psychological interventions for endometriosis-related symptoms: a systematic review with narrative data synthesis. *Arch Womens Ment Health* 2019;22: 723-735.
170. Evans S, Fernandez S, Olive L, Payne LA, Mikocka-Walus A. Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review. *J Psychosom Res* 2019;124: 109756.
171. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169: 162-171. Horne AW, Saunders PTK, Abokhrais IM, Hogg L. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *Lancet* 2017;389: 2191-2192.
172. Huijs E, Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2020;41: 317-328.
173. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, Fadayomi A, Harris HR, Missmer SA. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2020;112: 229-236.
174. Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158: 314-318
175. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, Jimenez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, Hernandez-Guerrero C. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7: 54.
176. Schink M, Konturek PC, Herbert SL, Renner SP, Burghaus S, Blum S, Fasching PA, Neurath MF, Zopf Y. Different nutrient intake and prevalence of gastrointestinal comorbidities in women with endometriosis. *J Physiol Pharmacol* 2019;70.
177. Vennberg Karlsson J, Patel H, Premberg A. Experiences of health after dietary changes in endometriosis: a qualitative interview study. *BMJ Open* 2020;10: e032321.

178. Flower A, Lewith GT, Little P. A feasibility study exploring the role of Chinese herbal medicine in the treatment of endometriosis. *J Altern Complement Med* 2011;17: 691-699.
179. Zhao RH, Liu Y, Tan Y, Hao ZP, Meng QW, Wang R, Long D, Ding YF, Song DR, Xu C et al. Chinese medicine improves postoperative quality of life in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2013;19: 15-21.
180. Denny D, Frawley HC, Petersen K, McLoughlin R, Brook S, Hassan S, Williams AC. Trigger Point Manual Therapy for the Treatment of Chronic Noncancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100: 562-577.
181. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
182. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284: 105-110.
183. Grammatas AL, Georgiou EX, Becker CM. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility
184. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020
185. López M, Morgan F, et al Endometriosis peritoneal, ovárica e infiltrativa profunda: una revisión, Hospital San Javier, Guadalajara Rev Med UAS; Vol. 5: No. 2. Abril-junio
186. Tammaa, A., Fritzer, N., Lozano, P., Krell, A., Salzer, H., Salama, M. and Hudelist, G. (2015), Interobserver agreement and accuracy of non-invasive diagnosis of endometriosis by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 737–740. doi: 10.1002/uog.14843