

# ORIENTACIONES TÉCNICAS PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA ENDOMETRIOSIS

PROGRAMA NACIONAL DE SALUD DE LA MUJER  
DEPARTAMENTO DE CICLO VITAL  
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud



## MINISTERIO DE SALUD DE CHILE

“Orientaciones Técnicas para la Atención Integral de la Endometriosis”

Resolución exenta N° 292, Santiago, 07 de marzo de 2023.

Registro ISBN

Primera Edición

### **Todos los derechos reservados.**

Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación.  
Prohibida su venta.

## EDITOR (ES)

---

**Aníbal Scarella Chamy**, Médico cirujano, gineco-obstetra, Sub especialista medicina reproductiva e infertilidad. Hospital Van Buren, Viña del Mar. Profesor Universidad de Valparaíso. Director del Centro de Reproducción Humana de la Universidad de Valparaíso. Director SOCHOG. Vicepresidente SOCMER.

**Ignacio Miranda Mendoza**, Médico cirujano, gineco-obstetra, Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile. Médico Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana de Santiago, Santiago. Prof. Asistente Departamento Obstetricia y Ginecología. Universidad de Chile. Presidente CMI-SOCHOG. Fellow IRCAD-EITS, Universidad de Estrasburgo, Francia.

**Herman Alarcón Hinojosa**, Matrón, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Dpto. Ciclo Vital, DIPRECE.

**Rodrigo Neira Contreras**. Matrón, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Dpto. Ciclo Vital, DIPRECE.

**Karla Mayorga Campos**. Matrona, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

## RESPONSABLE TÉCNICO DEL DOCUMENTO

---

**Fernando González Escalona**, Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública.

**Patricia Cabezas Olivares**, Jefa del Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades.

## COLABORADORES

---

**Adriana Tapia Cifuentes**. Jefa División de Atención Primaria (DIVAP), período 2019-2021.

**Alejandra Cabello Mujica**. Médica cirujana, gineco-obstetra, ginecología pediátrica y de la adolescencia, fellow de la IFEPAG. Hospital Base San José Osorno-Universidad Austral de Chile-Clinica Alemana Osorno.

**Ana Luisa Miranda Monsalve**. Médica cirujano, fisiatra, Universidad de Chile.

**Andrea Navarrete Rey**. Médica cirujana, gineco-obstetra, fellow cirugía endoscópica ginecológica. Complejo Asistencial Padre las Clases, Temuco.

**Andrés Herrera Videla**. Médico cirujano, gineco-obstetra, Hospital San Pablo, Coquimbo.

**Aníbal Scarella Chamy.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Sub especialista medicina reproductiva e infertilidad. Hospital Van Buren, Viña del Mar. Profesor Universidad de Valparaíso. Director del Centro de Reproducción Humana de la Universidad de Valparaíso. Director SOCHOG. Vicepresidente SOCMER

**Ariel Fuentes García.** Médico cirujano, gineco-obstetra, medicina reproductiva. IDIMI, Santiago - Universidad de Chile.

**Bárbara Leyton Cárdenas.** Jefatura Departamento de Ciclo Vital, DIPRECE, período 2019-2021.

**Catalina Hitschfeld Bellolio.** Médica cirujana, gineco-obstetra, Magíster en ciencias médicas. Hospital Clínico Universidad de Chile.

**César Paredes Martínez.** Médico cirujano, gineco-obstetra, oncología ginecológica. Hospital Regional Talca- Universidad Católica del Maule.

**Cettina D´Angelo Quezada.** Matrona, Profesional Oficina Adolescencia, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Christian Figueroa Lassalle.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Profesional Oficina Nacional de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Claudia Celle Traverso.** Médica cirujana, gineco-obstetra, endometriosis y cirugía ginecológica laparoscópica. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago.

**Claudio Torres Salazar.** Matrn, Profesional Departamento de Procesos Clínicos y Gestión Hospitalaria, DIGERA.

**Claudio Villarroel Quintana.** Médico cirujano, gineco-obstetra, medicina reproductiva e infertilidad. IDIMI, Santiago - Universidad de Chile

**Cristian Campos Velásquez.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Medicina Reproductiva. Hospital Clínico Regional de Concepción Dr. Guillermo Grant Benavente.

**Damarys Ramos Rodriguez.** Médica cirujana, gineco-obstetra, endoscopia ginecológica. Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

**Demetrio Larraín De La Cerda.** Médico cirujano, gineco-obstetra, fellow cirugía endoscópica. Clínica Santa María, Santiago.

**Edison Krause Arriagada.** Médico cirujano, gineco-obstetra, cirugía endoscópica alta complejidad. Clínica Alemana de Temuco.

**Fabiola Jaramillo Castell.** Jefa División de Gestión de la Red Asistencial (DIGERA)

**Felipe Calderón Canales.** Profesional, Gestión del Cuidado, DIVAP.

**Fernando Heredia Muñoz.** Médico cirujano gineco-obstetra, ginecología oncológica, endoscopia ginecológica. Universidad de Concepción-Clinica Andes Salud Concepción.

**Giancarlo Schiappacasse Faundes.** Médico cirujano, radiólogo, resonancia magnética y TAC de abdomen y pelvis. Universidad de Santiago de Chile-Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, Santiago.

**Gina Merino Pereira.** Profesional, Dpto. Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores, DIPRECE.

**Gonzalo Duque Arredondo.** Médico cirujano, gineco-obstetra, cirugía laparoscópica. Clínica Las Condes, Santiago.

**Gonzalo Rubio Schweizer.** Encargado Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Guillermo Durruty Velasco.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Clínica Alemana, Santiago. Hospital Clínico de la Florida, Santiago. Clínica Dávila-Clínica Alemana.

**Hugo Sovino Sobarzo.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Medicina reproductiva e infertilidad Clínica INDISA.

**Ignacio Miranda Mendoza,** Médico cirujano, gineco-obstetra, Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile. Médico Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana de Santiago, Santiago. Prof. Asistente Departamento Obstetricia y Ginecología. Universidad de Chile. Presidente CMI-SOCHOG. Fellow IRCAD-EITS, Universidad de Estrasburgo, Francia.

**Jaime Albornoz Valdés.** Médico cirujano, gineco-obstetra, medicina reproductiva y cirugía endoscópica. Clínica Las Condes, Santiago.

**Jorge Neira Miranda.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Encargado Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE, periodo 2018-2022.

**José Antonio Morales López.** Médico cirujano, gineco-obstetra, master cirugía endoscópica ginecológica, master medicina reproductiva. IVI Santiago de Chile.

**Juan Escalona Muñoz.** Médico cirujano, gineco-obstetra, medicina reproductiva, cirugía endoscópica y reproducción humana. Hospital Las Higueras, Talcahuano-Universidad de Concepción

**Juan Herrera Burott.** Matrón, Profesional, Gestión del Cuidado, DIVAP.

**Karina Sequeira Alvarado.** Médica cirujana, gineco-obstetra, medicina reproductiva e infertilidad. SG Fertility, Santiago.

**Laysa González Orroño.** Matrona, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Lorena Pardo Tarragó.** Médica cirujana, gineco-obstetra, medicina reproductiva e infertilidad. SG Fertility, Santiago.

**María Jose Oyarzún Isamitt.** Matrona, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Magdalena Nalda Arancibia.** Kinesióloga, especialista en rehabilitación pelvipereineal.

**Manuel Donoso Ossa.** Médico cirujano, gineco-obstetra. Universidad Los Andes, Santiago.

**Marco Puga Álvarez.** Médico cirujano, gineco-obstetra, oncología ginecológica. Clínica Alemana, Santiago.

**María Alicia Ribes Langevin.** Profesional, Dpto. Procesos Clínicos y Gestión Hospitalaria, DIGERA.

**María Denisse Anrique Choloux.** Médica cirujana, gineco-obstetra, cirugía laparoscópica. Universidad Austral-Hospital Valdivia.

**María Soledad Martínez Gutiérrez.** Jefa División de Atención Primaria (DIVAP).

**Mariane Von Mullenrock López.** Médica cirujana, gineco-obstetra, cirugía endoscópica. Hospital Padre Hurtado-Clínica Alemana, Santiago.

**Mario Guerrero Lira.** Médico cirujano, anestesiista, manejo del dolor, Clínica Alemana, Santiago.

**Mauricio León Appelgren.** Médico cirujano, gineco-obstetra, ultrasonido oncología ginecológica y endometriosis. Clínica Alemana-INDISA, Santiago.

**Michelle Levenier Gonzalez.** Médica cirujana, medicina física y rehabilitación, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago.

**Milenko Pavlovic Bader.** Médico cirujana, gineco-obstetra, cirugía laparoscópica ginecológica.

**Nelson Burgos Siegmund.** Médico cirujano, gineco-obstetra Universidad de Chile- Clínica Alemana-Clínica INDISA, Santiago.

**Nicolas Guiloff Salvador.** Médico cirujano, gineco-obstetra, Fellow cirugía endoscópica. Clínica Dávila, Santiago.

**Oswaldo Luengo Villagra.** Médico cirujano, gineco-obstetra medicina reproductiva e infertilidad. Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

**Pablo Céspedes Pino.** Médico cirujano, gineco-obstetra, especialista en medicina reproductiva. Clínica INDISA.

**Pablo Norambuena Mateluna.** Jefe (s) División de Gestión de la Red Asistencial, período 2021-2022.

**Pamela Sanhueza González.** Médica cirujana, gineco-obstetra, ginecología pediátrica y de la adolescencia. Hospital Provincial Ovalle Dr. Antonio Tirado Lanas.

**Paulina Troncoso Espinoza.** Médica cirujana, gineco-obstetra infanto-juvenil. Hospital Padre Las Casas- Servicio Araucanía Sur. Profesora asociada Facultad Medicina Universidad de Chile.

**Pierina Rosales Valera.** Médico cirujano, gineco-obstetra. Hospital de Talca.

**Raimundo Avilés Dorlhiac.** Médico cirujano, gineco-obstetra, fellowship cirugía ginecológica mínimamente invasiva Hospital El Carmen, Maipú Santiago.

**Reinaldo González Ramos.** Médico cirujano, gineco-obstetra, PhD Ciencias Médicas, infertilidad y medicina reproductiva. Clínica Monteblanco, Santiago.

**Renato Vargas Sanhueza.** Médico cirujano, gineco-obstetra, cirugía endoscópica-robótica ginecológica. Hospital San José, Santiago- Clínica INDISA.

**Ricardo Pommer Tellez.** Médico cirujano, gineco-obstetra, medicina reproductiva e infertilidad Clínica Monteblanco.

**Roberto Altamirano Assad.** Médico cirujano, gineco-obstetra, oncología ginecología. Hospital San Borja Arriaran, Santiago.

**Robert Lenhert Santoro.** Médico cirujano, gineco-obstetra, cirugía mínimamente invasiva. Hospital Regional Antofagasta Dr. Leonardo Guzmán.

**Rodrigo Carvajal Gavilán.** Médica cirujana, gineco-obstetra, medicina reproductiva. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Clínica IVI, Santiago

**Rodrigo Neira Contreras.** Matrón, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE

**Soledad Ishihara Zúñiga.** Jefa de Departamento de Gestión del Cuidado, DIVAP.(2019-2021)

**Susana Fuentealba Cofré.** Jefa Departamento de Procesos Clínicos y Gestión Hospitalaria, DIGERA.

**Sylvia Santander Rigollet.** Jefatura División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE), período 2018-2021.

**Victor Flores Carrasco.** Matrón, Profesional de la Oficina Nacional de Salud de la Mujer, Ciclo Vital, DIPRECE.

**Vilma Merino Ballart.** Abogada. División de Jurídica. Ministerio de Salud.

# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>GLOSARIO</b>  | <b>12</b> |
| <b>DEFINICIONES</b>  | <b>14</b> |
| <b>PRESENTACIÓN</b>  | <b>15</b> |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>  | <b>16</b> |
| <b>REFLEXIÓN ÉTICA</b>   | <b>17</b> |
| <b>GENERALIDADES DEL DOCUMENTO</b>                               | <b>19</b> |
| <b>CAPÍTULO I: EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS</b>             | <b>20</b> |
| 1.1. Impacto en Salud Pública                                    | 21        |
| 1.2. Impacto en el ámbito laboral                                | 21        |
| <b>CAPÍTULO II: ETIOLOGÍA-FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS</b> | <b>23</b> |
| 2.1. Etiología de la endometriosis                               | 23        |
| 2.2. Fisiopatología de la endometriosis                          | 24        |
| <b>CAPÍTULO III: FACTORES DE RIESGO DE ENDOMETRIOSIS</b>         | <b>27</b> |
| 3.1. Factores genéticos/hereditarios                             | 27        |
| 3.2. Características antropométricas                             | 27        |
| 3.3. Malformaciones Müllerianas                                  | 27        |
| 3.4. Características del ciclo menstrual                         | 28        |
| 3.5. Hábitos y estilos de vida                                   | 28        |
| <b>CAPÍTULO IV: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS</b>            | <b>31</b> |
| 4.1 Descripción de las clasificaciones actualmente usadas        | 31        |
| <b>CAPÍTULO V: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS</b>        | <b>35</b> |
| 5.1. Historia clínica  | 35        |
| 5.2. Examen físico   | 38        |



|  |           |
|--|-----------|
| 5.3. Evaluación del dolor  | 39        |
| 5.4. Aspectos a considerar   | 39        |
| 5.5. Diagnóstico diferencial   | 39        |
| <b>CAPÍTULO VI: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA DISMENORREA/ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENCIA.</b> | <b>41</b> |
| 6.1. Historia clínica  | 41        |
| 6.2. Examen físico   | 41        |
| 6.3. Evaluaciones complementarias  | 42        |
| 6.4. Imágenes  | 42        |
| 6.5. Diagnóstico   | 43        |
| 6.6. Tratamiento   | 43        |
| 6.7. Rol de la laparoscopia en la adolescencia   | 44        |
| 6.8. Flujograma manejo de la dismenorrea primaria  | 45        |
| <b>CAPÍTULO VII: IMAGENOLÓGIA PARA ENDOMETRIOSIS</b>                                       | <b>47</b> |
| 7.1. Ultrasonografía   | 47        |
| 7.2. Resonancia magnética  | 50        |
| 7.3. Aspectos a considerar en la toma de imagenología                                      | 51        |
| <b>CAPÍTULO VIII: TRATAMIENTO MÉDICO DE LA PERSONA CON ENDOMETRIOSIS</b>                   | <b>53</b> |
| 8.1. Tratamiento no hormonal: Antiinflamatorios no esteroideos y neuromoduladores          | 53        |
| 8.2. Tratamiento hormonal  | 54        |
| <b>CAPÍTULO IX: MANEJO QUIRÚRGICO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS.</b>                       | <b>59</b> |
| 9.1. Conceptos generales de la cirugía en el tratamiento de la endometriosis por dolor     | 60        |
| 9.2. Evaluación preoperatoria  | 60        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO X: MANEJO CLÍNICO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS Y DESEO REPRODUCTIVO</b>               | <b>69</b> |
| 10.1. Manejo médico  | 69        |
| 10.2. Manejo quirúrgico  | 70        |
| 10.3. Reproducción médicamente asistida  | 71        |
| 10.4. Preservación de la fertilidad  | 73        |
| <b>CAPÍTULO XI: CÁNCER Y ENDOMETRIOSIS</b>   | <b>75</b> |
| 11.1. ¿Por qué estas personas pueden desarrollar un cáncer de ovario?                              | 75        |
| 11.2. Para tener en cuenta en el abordaje de personas con endometriosis                            | 76        |
| 11.3. Recomendaciones en personas con endometriosis  | 76        |
| <b>CAPÍTULO XII: SEGUIMIENTO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS</b>                                     | <b>77</b> |
| 12.1. Calidad de vida  | 77        |
| 12.2. Seguimiento de personas con tratamiento médico   | 78        |
| 12.3. Seguimiento de personas con tratamiento quirúrgico   | 80        |
| <b>CAPÍTULO XIII: TERAPIAS COADYUVANTES PARA EL MANEJO DE ENDOMETRIOSIS</b>                        | <b>81</b> |
| 13.1. Mecanismos de dolor en la endometriosis  | 81        |
| 13.2. Clínica de sensibilización central en endometriosis  | 81        |
| 13.3. Diagnóstico de sensibilización central   | 82        |
| 13.4. Manejo multidisciplinario de dolor pélvico crónico por endometriosis                         | 82        |
| 13.5. Tratamiento farmacológico de dolor pélvico crónico por endometriosis                         | 83        |
| 13.6. Otras terapias   | 85        |
| <b>CAPÍTULO XIV: ABORDAJE DE ATENCIÓN INTEGRAL DE LA ENDOMETRIOSIS EN LA RED ASISTENCIAL</b>       | <b>88</b> |
| 14.1. Elementos fundamentales para la atención de personas con endometriosis en la red asistencial | 88        |
| 14.2. Atención de personas con endometriosis en la red asistencial                                 | 89        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>ANEXOS</b>  |            |
| <b>ANEXO N° 1: CUADRO DE FORTALEZAS, LIMITACIONES Y VALOR PRONÓSTICO DE LAS CLASIFICACIONES DE ENDOMETRIOSIS.</b>                      | <b>98</b>  |
| <b>ANEXO N° 2: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRM).</b>                         | <b>99</b>  |
| <b>ANEXO N° 3: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS ENZIAN.</b>   | <b>101</b> |
| <b>ANEXO N° 4: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS SEGÚN EL ÍNDICE DE FERTILIDAD O FERTILITY INDEX.</b>                                  | <b>102</b> |
| <b>ANEXO N° 5: REQUISITOS QUE DEBE TENER LA SOLICITUD DE EXAMEN (ORDEN MÉDICA).</b>  | <b>104</b> |
| <b>ANEXO N° 6: HALLAZGOS QUE DEBE INCLUIR EL INFORME FINAL, SEGÚN CADA TÉCNICA.</b>  | <b>105</b> |
| <b>ANEXO N° 7: CUADRO COMPARATIVO DE LAS FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE FARMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO MEDICO DE LA ENDOMETRIOSIS.</b> | <b>106</b> |
| <b>ANEXO N° 8: CRITERIOS PARA LA DECISIÓN DEL ABORDAJE QUIRÚRGICO EN ENDOMETRIOSIS INTESTINAL</b>                                      | <b>108</b> |
| <b>REFERENCIAS</b>   | <b>109</b> |

## GLOSARIO

- AAGL:** Asociación Americana de Ginecólogos Laparoscopistas
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- APS:** Atención primaria de salud
- ARN:** Ácido ribonucleico
- DIU-LNG:** Dispositivo intrauterino levonorgestrel **DPC:** Dolor pélvico crónico
- E:** Especificidad
- EAM:** Endometriosis asociada a malignidad
- EE:** Etinilestradiol
- EFI:** Índice de Fertilidad de Endometriosis
- ETEE:** Ecografía Transvaginal Extendida para el estudio de la Endometriosis
- E2:** Estradiol
- ETG:** Etonorgestrel
- EVA:** Escala Visual Análoga del Dolor
- FGF:** fibroblast growth factor
- FIV:** Fertilización In Vitro
- FSH:** Hormona Folículo Estimulante
- GnRH:** Hormona Liberadora de Gonadotropina
- IC:** Intervalo de Confianza
- IDEA:** Grupo Internacional de Análisis de la Endometriosis Profunda
- IOTA:** International Ovarian Tumor Analysis Group
- IL:** Interleuquina
- IMC:** Índice de masa corporal
- IS-ETG:** Implante subdérmico Etonorgestrel

**IS-LNG:** Implante subdérmico Levonorgestrel  
**ITS:** Infección de transmisión sexual  
**LH:** Hormona Leutinizante  
**LNG:** Levonorgestrel  
**MINSAL:** Ministerio de Salud  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**OR:** Odds Ratio  
**PGE2:** Prostaglandina E2  
**RM:** Resonancia Magnética  
**RMA:** Reproducción Médicamente Asistida  
**RR:** Riesgo Relativo  
**S:** Sensibilidad  
**SLI:** Sistema de Liberación Intrauterina  
**UBBSS:** Etapificación de endometriosis basado en ecografía  
**UMR:** Unidad de medicina reproductiva  
**VEGF:** vascular endotelial growth factor

## DEFINICIONES

A continuación, se presentará una definición de los conceptos más importantes que se abordarán en esta orientación clínica, teniendo como principal objetivo la comprensión simple y general por parte de cualquier integrante del equipo clínico. Los alcances clínicos de cada uno de estos términos serán desarrollados en los distintos capítulos del documento.

**Dolor pélvico crónico:** Es aquel que se localiza a nivel de abdomen inferior, la pelvis o estructuras intrapélvicas, asociado a dolor pélvico no cíclico que dura a lo menos 3 meses o un dolor cíclico que dura 6 meses. El dolor pélvico crónico se puede presentar de forma continua o intermitente, no asociado exclusivamente con el ciclo menstrual.

**Dismenorrea:** Dolor abdominal intenso que aparece en las personas antes o durante la menstruación.

**Dismenorrea primaria:** Dolor durante la menstruación que no tiene una causa orgánica evidente.

**Dismenorrea secundaria:** Dolor durante la menstruación que se asocia a una patología subyacente.

**Dismenorrea leve:** Malestar o dolor bien tolerado, que no interfiere con la vida diaria.

**Dismenorrea moderada:** Dolor que interfiere parcialmente con la actividad normal de la persona.

**Dismenorrea severa:** Dolor de gran intensidad que interfiere y limita en forma importante las actividades habituales de la persona. Puede estar asociado a vómitos y/o lipotimia.

**Dispareunia:** Dolor en la persona de sexo femenino asociado a la acción penetrativa vaginal.

**Disquecia:** Dolor al defecar.

**Disquecia catamenial cíclica:** Defecación dolorosa al menstruar.

**Disuria:** Dolor al orinar.

**Disuria catamenial cíclica:** dolor al orinar junto al menstruar.

**Endometriosis:** enfermedad caracterizada por el crecimiento de células del epitelio endometrial fuera del útero, infertilidad y/o dolor.

**Endometriosis superficial:** Células del epitelio endometrial fuera del útero que infiltran peritoneo en menos de 5 mm de profundidad.

**Endometriosis profunda:** Células del epitelio endometrial fuera del útero que infiltran el peritoneo en más de 5 mm y habitualmente compromete órganos pélvicos cercanos al útero.

**Endometriosis ovárica:** El quiste endometriósico del ovario o endometrioma ovárico, también conocido como “quiste de chocolate”, es una forma de endometriosis localizada dentro del ovario.

**Síndrome premenstrual:** conjunto de síntomas y signos asociados a dolor pélvico que ocurren en la segunda fase del ciclo ovulatorio. La causa no se conoce con certeza pero es posible que tenga relación con cambios hormonales durante el ciclo menstrual.

## PRESENTACIÓN

La endometriosis es un importante problema de salud pública que afecta a millones de mujeres y niñas en el mundo. En ese sentido, la OMS y el Ministerio de Salud reconocen la relevancia de la endometriosis y el impacto que genera en la salud sexual y reproductiva, la calidad de vida y el bienestar general de las personas; así como también en el desarrollo social y económico del país. En Chile, no existen datos oficiales que permitan determinar la magnitud del problema, sin embargo, desde la perspectiva clínica es un problema de consulta frecuente que se manifiesta con dolor crónico pélvico por infertilidad o ambos.

El presente documento se elabora dada la relevancia de tener documentos normativos que permitan a los equipos clínicos de salud tener herramientas que contribuyan a una atención integral, equitativa, oportuna y de calidad a las personas que padezcan esta enfermedad.

A lo largo de esta orientación técnica, se expondrán aspectos importantes para iniciar una regulación normativa y dar una logística resolutive en el manejo sanitario de esta compleja enfermedad; buscando lograr diagnósticos e intervenciones más tempranas y tratamientos multidisciplinarios que permitan disminuir los costos de forma gradual.

Vaya nuestro reconocimiento al esfuerzo de un motivado equipo de expertos y expertas provenientes de la red pública y privada de salud, de la academia y de las sociedades científicas, que se han sumado con profesionalidad, generosidad y alegría a esta iniciativa; que está destinada a cuidar la salud de las personas como un derecho humano esencial y, cuya satisfacción adecuada es nuestra responsabilidad y de la sociedad toda.

El Ministerio de Salud presenta y pone a disposición de las y los profesionales de salud, las

"Orientaciones Técnicas para la Atención Integral de la Endometriosis".

## INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por el crecimiento de células del epitelio endometrial fuera del útero, lo que provoca dolor, infertilidad o ambos <sup>1 2 3 4 5 6</sup>. Es una enfermedad crónica y común, pero que con frecuencia pasa inadvertida. Se estima que afecta entre un 1% a 11% de la población, llegando a un 50% en mujeres infértiles y 87% en mujeres con dolor pélvico crónico. En Estados Unidos se estima que hay 5,5 millones de personas afectadas, y presentan una media de 17,8 días laborales perdidos al año. Esto implica costos asociados que se asimilan a los producidos por otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial <sup>1 2 3 4 5</sup>. En Chile, a pesar de que no existen datos oficiales, se estima que hay entre 300 y 400 mil personas que padecen esta enfermedad.

La endometriosis es altamente variable en su presentación, desde personas oligosintomáticas con poco dolor, hasta pacientes con síntomas severos y alteran su calidad de vida. Numerosa evidencia científica muestra que existe un retraso en su diagnóstico entre 7-12 años y por lo tanto, también en su adecuado tratamiento. Esto implica un marcado efecto negativo para el desarrollo personal, planificación familiar y vida laboral, entre otros .

Es evidente que la endometriosis puede tener un profundo impacto en la calidad de vida de las personas, así como en su entorno familiar y en la sociedad en que se desenvuelven. Produce una frustración significativa por el diagnóstico erróneo y los retrasos en el tratamiento definitivo. A nivel internacional y nacional, existe una necesidad apremiante de fortalecer la respuesta a esta condición y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.



## REFLEXIÓN ÉTICA

La bioética es la ética relacionada con el campo de la salud que hunde sus raíces en los principios de la antropología filosófica. En esa perspectiva, es una integración original de saberes que constituye un cuerpo conceptual unitario que reúne cuatro dimensiones del conocimiento: la competencia profesional técnico científica, la conciencia de los valores, la coherencia en el comportamiento y la colaboración.

- La competencia indica la exigencia ética prioritaria y se refiere al horizonte específico de la profesión, en este caso los conocimientos relacionados a la endometriosis. Esta competencia cada vez más especializada, obliga a los agentes sanitarios a un esfuerzo de síntesis, actualización permanente y trabajo mancomunado para la generación de conocimiento.
- La conciencia de los valores se vincula con la antropología que el médico ha desarrollado en su ethos médico y que tienen que ver con los principios que orientan su actuar en relación con la promoción, protección y recuperación de la salud. Es obvio que mientras más desarrollada sea la conciencia de los valores, más rica, sensible y prolija será la acción terapéutica que el equipo sanitario podrá aplicar en concreto a su paciente.
- En relación a la coherencia entre la competencia específica y la conciencia de los valores, la ética no es ciencia puramente especulativa. Cuando se aplica al campo de la medicina se vuelve operativa, hace ética la acción en sí y al mismo tiempo, contribuye al enriquecimiento del ser personal del agente sanitario y a una experiencia positiva del paciente, independiente del resultado final de salud.
- La colaboración en la relación médico paciente hay que extenderla al conjunto de las personas que actúan en el transcurso de un proceso terapéutico: el personal de matronería, enfermería, técnicos paramédicos, la familia, médicos experimentados u otros especialistas, lo cual aporta integralidad y eficacia al acto sanitario desde un marco de la humanización de la atención en salud.

Así, para el análisis que nos convoca, se desarrollarán tres principios relevantes en la atención de personas con endometriosis, y estos son el de veracidad, el de proporcionalidad terapéutica y equidad.

### PRINCIPIO DE VERACIDAD

La verdad es la que establece el fundamento del bien: *verum et bonum sunt ídem*, la verdad y el bien son lo mismo. Esto significa que el primer acto bueno que se puede y se debe hacer en todo acto sanatorio es la búsqueda de la verdad objetiva como fundamento objetivo del bien. Para el médico que acoge una persona con sospecha o certeza de endometriosis es central establecer la magnitud del daño estructural con la participación de los datos aportados por la experiencia clínica, terapias médicas realizadas, imágenes que la tecnología actual pone a disposición del equipo sanitario, para poder realizar con la antelación suficiente el plan terapéutico con la participación informada de la persona y su familia, de manera de favorecer la recuperación de la salud y disminuir el impacto negativo en la función reproductiva.

## PRINCIPIO DE PROPORCIONALIDAD TERAPÉUTICA

Este principio sostiene que existe la obligación moral de implementar todas aquellas medidas que guarden una relación de debida proporción entre los medios empleados y el resultado previsible. Esto implica el deber de realizar un estricto juicio prudencial para las medidas preventivas, diagnósticas, terapéuticas y rehabilitadoras a realizar, con la consecuente participación informada de la persona afectada y su familia, lo cual a nivel de la endometriosis se vuelve relevante a la hora de realizar la extirpación de tejidos involucrados. Es deseable en el campo de la ginecología racionalizar los tratamientos médicos-quirúrgicos que puedan ser excesivos e irreversibles. Es por ello que para este objetivo se debe cumplir con el viejo aforismo médico de *primum non nocere*, lo primero es no dañar, posteriormente balancear el fin deseado con los riesgos, costos económicos, físicos, psicológicos y morales de la medida, posibilidades de implementación, alternativas de acción y pronóstico con y sin la implementación de la medida.

## PRINCIPIO DE EQUIDAD

La equidad es un componente fundamental de la justicia social que indica la ausencia de diferencias evitables, injustas o remediabiles entre grupos de personas debido a sus circunstancias sociales, económicas, demográficas o geográficas. Considerando lo anterior, este principio debe ser rector para el abordaje integral de las personas que viven con endometriosis, dada la historia natural de su enfermedad y los altos costos que esto puede traer para su entorno familiar.

Es por esta razón que los equipos de salud deben poner énfasis en el desarrollo de las competencias técnicas que permitan realizar un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno con sentido de equidad igualdad de género; relevando siempre los principios de las personas involucradas, la colaboración interdisciplinaria y la coherencia dentro de los principios éticos mencionados. De esta forma, poder entregar una atención integral que contribuya a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen de endometriosis.

# GENERALIDADES DEL DOCUMENTO

## PROPÓSITO

Mejorar el bienestar general y calidad de vida de las personas afectadas por endometriosis.

## OBJETIVOS

### Objetivo General.

Establecer recomendaciones técnicas a los equipos clínicos de la red pública y privada de salud para realizar un manejo integral y oportuno de personas con endometriosis.

### Objetivos Específicos.

- Definir factores de riesgos relacionados a la endometriosis para su pesquisa precoz.
- Definir aspectos clínicos que permitan realizar un diagnóstico oportuno de endometriosis.
- Entregar recomendaciones para el tratamiento de personas con endometriosis.
- Describir las principales terapias complementarias que permitan mejorar la calidad de vida de las personas con endometriosis.
- Establecer flujos de atención en la red asistencial para las personas con endometriosis.

## ALCANCE.

Equipos clínicos vinculados en la atención directa de las personas con endometriosis, compuestos por profesionales de la red pública y privada.

## CAPÍTULO I: EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS

No existen cifras exactas sobre la prevalencia de la endometriosis, pero las estimaciones oscilan entre el 1% y el 11% dentro de la población femenina en general y hasta un 50% en mujeres infértiles. Así, se estima que en la actualidad aproximadamente 190 millones de mujeres en todo el mundo se ven afectadas por esta enfermedad .

Un estudio en el Reino Unido reportó que la endometriosis se presenta con más frecuencia en mujeres con infertilidad (21%) que entre las sometidas a esterilización quirúrgica (6%). Este mismo estudio mostró además que entre las mujeres que consultan por dolor abdominal crónico, la incidencia de endometriosis fue del 15% . En ese sentido, un estudio chileno que revisó los protocolos quirúrgicos de 287 mujeres de 25 a 49 años, sometidas a esterilización quirúrgica entre los años 2007 y 2011, encontró endometriosis en 14 de esas 287 mujeres (5%) .

Otro estudio retrospectivo en 22.416 mujeres que se realizaron FIV entre los años 2010 y 2012, comunicadas por la red latinoamericana de reproducción asistida, reveló una incidencia de 16% de endometriosis. Además, se reportó que los resultados reproductivos entre las mujeres sometidas a FIV, diagnosticadas con infertilidad y endometriosis, no difieren significativamente de las mujeres sin la enfermedad; aunque las mujeres con endometriosis obtienen una cantidad menor de ovocitos .

En relación a la población adolescente, la prevalencia de endometriosis es desconocida. Dos tercios de las mujeres adultas diagnosticadas con esta condición refieren el inicio de los síntomas durante la adolescencia y a la mayoría de las que consultaron, les señalaron que no había patología asociada. Se estima que afectaría alrededor del 25% al 38% de las/los adolescentes con DPC .

Finalmente, una revisión sistemática con metaanálisis de endometriosis en hombres transgénero durante la cirugía y tratamiento clínico de los síntomas asociados demostró una prevalencia conjunta de endometriosis del 25%. Y de las personas con tratamiento de testosterona, sin otros medicamentos, un 71% presentó dismenorrea .

En la tabla 1, se muestra la prevalencia estimada de endometriosis de acuerdo a la población estudiada:

**TABLA 1: PREVALENCIA ESTIMADA DE ENDOMETRIOSIS.**

| Población estudiada           | Prevalencia estimada |
|-------------------------------|----------------------|
| ♀ en edad reproductiva        | 2- 10%               |
| ♀ que buscan salpingoligadura | ≈5%                  |
| ♀ infértiles                  | 15-50%               |
| ♀ Dolor pélvico severo        | 40-74%               |
| ♀ Dismenorrea secundaria      | ≈ 50 %               |

*Fuente: Elaboración Dr. Scarella- Dr. Miranda, en relación a datos extraídos de Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. Am J Obstet Gynecol 2013;208:451.e1-11.*

## 1.1. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA

Esta patología tiene costos directos (medicación, cirugía, tratamientos de reproducción) y costos indirectos debidos a la pérdida de productividad laboral, aislamiento social y trastornos psicológicos como la depresión, que pueden manifestarse como consecuencia de la endometriosis .

Socialmente es normalizado que la menstruación debe ser un proceso doloroso, lo que lleva a un retraso en la consulta por parte de la persona, como también en la sospecha diagnóstica. Es posible diferenciar personas con dismenorrea leve, moderada y severa, dependiendo de su sintomatología, asociándose estas dos últimas con el diagnóstico más probable de endometriosis. Sin embargo, debemos tener presente que las manifestaciones clínicas abarcan un amplio espectro, encontrándose desde personas asintomáticas hasta formas severas y crónicas, con síntomas dolorosos intensos e infertilidad asociada.

Diversos estudios estiman que el tiempo promedio para llegar al diagnóstico de endometriosis es entre 7 a 11,7 años . Además, estudios recientes sobre el impacto en la calidad de vida y la salud pública demuestran que las mujeres con esta patología son sometidas en promedio a  $2,2 \pm 1,6$  cirugías. El 78% de estas cirugías correspondieron a intervenciones mayores: ooforectomía (23%); histerectomía (12%); resección discoidal o segmentaria de colon y recto (22%); resección parcial de vejiga (9%); cirugías de uréter incluyendo neo-implante (4%) y nefrectomía por falla renal obstructiva (0,1%). El tiempo promedio de estadía hospitalaria fue de  $4,3 \pm 2,1$  días; mientras que el reposo postoperatorio promedio fue de  $12,1 \pm 10,2$  días .

Se estima que el 77% de las pacientes requerirá tratamiento hormonal de primera línea o como terapia coadyuvante. De ellas, el 60% requerirá terapia hormonal de alto costo (implantes o análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotropinas) con el consecuente riesgo de complicaciones a largo plazo por el hipoestrogenismo prolongado. Por otro lado, el 42% de las mujeres con endometriosis presentaron además infertilidad y de ellas, el 49% requirió tratamiento de fertilidad como inseminación intrauterina o FIV .

## 1.2. IMPACTO EN EL ÁMBITO LABORAL

La endometriosis tiene una repercusión negativa muy importante en la vida social, laboral y familiar. Una persona con dolor crónico o cíclico tiende a perder días laborales o educacionales. En ese sentido, un estudio australiano que incluyó 407 mujeres reportó que la mayoría de los costos (75% a 84%) se debieron a la pérdida de productividad .

Un estudio de 107 mujeres diagnosticadas con endometriosis demostró que el 66% informaron limitaciones físicas que afectaron su trabajo, así como también una disminución del 85% en la calidad laboral, aumentando el ausentismo debido al dolor (20%). Por otro lado, el 69% de las mujeres informaron que continuaron trabajando a pesar del dolor, lo que también puede conducir a una reducción de la productividad, fenómeno conocido como presentismo laboral .

Por otra parte, un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a 6.851 pares de pacientes/ controles, reportó que las mujeres con endometriosis tuvieron un salario más bajo y un crecimiento salarial menor en los 5 años posteriores al diagnóstico .

Un estudio italiano demostró una relación entre tener endometriosis dolorosa y no tener empleo, encontrando una diferencia significativa entre aquellas que presentaban endometriosis versus las que no (OR 0.508; 95% IC 0.284-0.908;  $p = 0.022$ ). Aquellas mujeres con endometriosis sintomática tuvieron menores probabilidades de estar empleadas (OR 0.345; 95% IC 0.184-0.650) .

Finalmente, una encuesta de entrevistas telefónicas mostró que el 15% de las mujeres de 18 a 50 años que informaron dolor pélvico crónico y dolor durante los 3 meses anteriores, perdieron 1 hora de trabajo diario en el último mes (promedio de  $14,8 \pm 25,5$  horas/mes) .

## CONCLUSIONES

- ➔ La endometriosis es una enfermedad altamente prevalente; afecta por lo menos a un 10% de las mujeres en edad fértil; proporción que asciende a 30-50% en mujeres del mismo rango de edad que cursan infertilidad o dolor pélvico crónico., por lo que su búsqueda activa es fundamental para el diagnóstico y manejo precoz.
- ➔ En la práctica clínica se debe enfatizar la búsqueda dirigida de la endometriosis en personas con historia de dolor pélvico crónico para permitir un diagnóstico precoz y acortar la brecha entre los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.
- ➔ Existe un alto costo personal y social en el grupo de personas con endometriosis.

# CAPÍTULO II: ETIOLOGÍA-FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS

## 2.1. ETIOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS

Diversas teorías explican el origen de esta compleja enfermedad, por lo que a continuación se presentan las principales hipótesis:

### 2.1.1. Teoría de Sampson.

La teoría de Sampson o del flujo menstrual retrógrado explica el origen de la endometriosis pélvica estableciendo que, durante la menstruación las células endometriales descamadas llegan a la cavidad peritoneal pélvica a través de las trompas de Falopio, donde pueden sobrevivir, adherirse e invadir la superficie del peritoneo parietal y/o visceral de los órganos pélvicos y abdominales, para luego neovascularizarse y crecer, originando las lesiones endometriósicas. Entre un 76% y 90% de las personas presenta reflujo menstrual, pero sólo un 10% desarrollan endometriosis. Sin embargo, el reflujo menstrual no es la única condición necesaria para causar la enfermedad<sup>29 30 31</sup>.

### 2.1.2. Otras Teorías.

La teoría de Sampson no explica todas las presentaciones de la endometriosis, como la endometriosis profunda sin contacto con la superficie peritoneal, la endometriosis de cicatriz de cesárea o de episiotomías, la endometriosis a distancia (casos infrecuentes de endometriosis cerebral y pulmonar) e incluso muy aislados de endometriosis en hombres. En virtud de lo mencionado anteriormente, nacen algunas teorías alternativas que se resumen a continuación:

- **Teoría de los Remanentes Müllerianos:** postula que las células de tejido endometrial ectópico provienen de restos müllerianos (de los conductos de Müller), dando origen a nódulos endometriósicos con presencia de fibras musculares lisas, tipo nódulos adenomióticos, explicando el origen de la endometriosis del tabique rectovaginal o endometriosis profunda<sup>31 32</sup>.
- **Teoría de la Metaplasia Celómica:** se basa en el hecho que el epitelio celómico se diferencia o transforma en endometrio ectópico. Esta hipótesis explica la metaplasia de la línea germinal del ovario y del peritoneo, como las lesiones endometriósicas en mujeres sin flujo menstrual retrógrado (en amenorrea, sin útero o con ligadura de trompas) o los casos raros vistos en hombres.
- **Teoría de la Diseminación a Distancia:** propone que las células endometriales migran a distancia a través del torrente sanguíneo o linfático, explicando la endometriosis pulmonar, cerebral y de otros órganos extrapélvicos o extra-abdominales.
- **Teoría de la Extensión Directa:** propone que la endometriosis es producto de una invasión directa del endometrio eutópico a través del miometrio. La existencia de

epitelio glandular endometrial intramiometrial en continuidad directa con el endometrio eutópico en 55 de 66 biopsias de pacientes, apoya esta teoría. La diseminación de glándulas y estroma endometriales a través de las fibras musculares o a lo largo de los conductos linfáticos y venosos uterinos puede originar la adenomiosis. La endometriosis puede crecer y avanzar por extensión directa, sin embargo, no existen pruebas definitivas de que el endometrio eutópico cause endometriosis por extensión directa a través del músculo uterino<sup>31</sup>.

- **Teoría Combinada, Nuevas Teorías y Origen Multifactorial:** une varios mecanismos: 1) extensión directa al miometrio y órganos adyacentes (vejiga, intestino); 2) reflujo de células endometriales viables a través de las trompas de Falopio; 3) implantación de estas células en el peritoneo y órganos adyacentes (ovario, intestinos, incisiones quirúrgicas); 4) metástasis linfáticas a ganglios linfáticos regionales y órganos adyacentes (vejiga, uréter y recto) y 5) metástasis hematógenas a órganos distantes (pleura, pulmón, riñón, músculo estriado y piel).

Estudios de la última década han postulado nuevas tesis o complementos de las teorías ya mencionadas. El sangrado endometrial observado en un 5% a 10% de las recién nacidas podría originar reflujo menstrual e implantación ectópica de células endometriales, explicando la endometriosis en paciente jóvenes .

Actualmente, la endometriosis se explica por un origen multifactorial con bases anatómicas, genéticas, epigenéticas, hormonales, alteraciones inmunitarias, inflamación y estrés oxidativo local en la cavidad pélvica y fenómenos ambientales y socioculturales<sup>32 40 41</sup>. Estos factores se encuentran explicados en las teorías ya descritas, así como en los siguientes párrafos sobre la fisiopatología de la enfermedad.

## 2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS.

### 2.2.1. Factores hereditarios, genéticos y epigenéticos en la endometriosis.

Existe evidencia de un patrón de herencia poligénica en pacientes con endometriosis, habiéndose encontrado un riesgo siete veces superior cuando existe historia familiar de la enfermedad. Diversos estudios han detectado regiones en los cromosomas 7 y 10 que podrían ser responsables de una mayor susceptibilidad a la enfermedad, pero no se han identificado claramente los genes responsables de estos cambios. Existen polimorfismos genéticos en la población general que afectan a la codificación de factores importantes en procesos de remodelado tisular. Estas variaciones genéticas pueden contribuir a la expresión de proteínas relacionadas con la angiogénesis, el remodelado tisular o la respuesta inmunitaria, explicando la importancia del componente genético en la enfermedad. Se ha postulado que la endometriosis peritoneal, los endometriomas ováricos y la endometriosis rectovaginal, tendrían un origen diferente con mecanismos fisiopatológicos bien diferenciados. Así pues, mientras el endometrioma y los implantes peritoneales se originarían por un mecanismo de implantación, los nódulos profundos rectovaginales se originarían a partir de un proceso de metaplasia o de restos embrionarios. El hallazgo de una marcada expresión de HOXA-10 y HOXA-13 en los nódulos rectovaginales y no en las lesiones peritoneales endometriósicas,



apoya la existencia de un origen diferente de estos dos tipos de enfermedad. Existen mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, modificación de las histonas y el efecto de microARNs que pueden provocar alteraciones de la transcripción génica sin necesidad que se produzcan alteraciones de la secuencia de ADN. Estos cambios epigenéticos producen una supresión de la función de los genes “protectores”, que desencadena el desarrollo del proceso tumoral o modificaciones de los receptores estrogénicos, de los receptores de progesterona, de la actividad de factores de crecimientos como VEGF (vascular endotelial growth factor) y FGF (fibroblast growth factor) lo que facilita el crecimiento e implantación del endometrio en localizaciones ectópicas<sup>32 40</sup>.

### 2.2.2. Endocrinología de la endometriosis.

Las glándulas y el estroma del tejido endometrial ectópico mantienen su respuesta a las hormonas esteroidales ováricas, produciendo una menstruación cíclica en el peritoneo que desencadena inflamación, adherencias y dolor. Esta respuesta se mantiene en el tejido ectópico a pesar de que los niveles de esteroides son menores que en el endometrio eutópico. Existe una producción local de estradiol mediada por un alto nivel de actividad P450 aromatasas, que es considerablemente mayor que el endometrio normotópico. Además, se describe una producción en el implante endometriósico de PGE<sub>2</sub>, que es un potente estimulador de la actividad aromatasas; estableciéndose una retroalimentación positiva que permite el crecimiento y progresión del implante, incluso con niveles circulantes bajos de estradiol. Más aún, existe un ambiente proinflamatorio peritoneal con aumento de TNF y otras citoquinas que inducen la transcripción de la COX-2, la cual es una enzima de la vía de la síntesis de prostaglandinas con potente actividad proinflamatoria y angiogénica. Además, la COX-2 potencia la actividad aromatasas y la producción local de estradiol en las lesiones endometriósicas, promoviendo la proliferación y crecimiento de éstas. De esta forma, se produce una retroalimentación positiva entre la inflamación y la producción de estradiol<sup>32 40 41 52</sup>.

Adicionalmente, se ha demostrado una resistencia a la actividad de progesterona en los implantes endometriósicos. En el implante endometriósico se ha observado que existiría una activación de la 17-β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1, mientras que se reduciría la actividad 17-β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2. Lo anterior, plantea que en el implante endometriósico estaría reducida la inactivación del estradiol. Otra evidencia de la resistencia a la progesterona en el implante endometriósico se demuestra en estudios con dioxina, una toxina ambiental asociada al desarrollo de endometriosis. El efecto de la dioxina pareciera ser el bloqueo del efecto inhibitorio de la progesterona en el desarrollo de la lesión endometriósica, en asociación con defectos en la expresión del TGF-β. Así mismo, se ha demostrado que el endometrio ectópico expresaría solo una isoforma del receptor de progesterona (PR-B), lo cual pudiera tener asociación con la pérdida del efecto progestínico e inhibitorio sobre la endometriosis<sup>32 40 41 52</sup>.

### 2.2.3. Reacción inflamatoria, sobrecarga de hierro y estrés oxidativo en la endometriosis.

La cavidad pélvica de las pacientes con endometriosis se caracteriza por presentar concentraciones altas de macrófagos pélvicos activados y linfocitos, así como niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos como IL-1β, IL-6, IL-8,

molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), proteína quimiotáctica de macrófagos (CCL5) o RANTES, entre muchos otros péptidos proinflamatorios<sup>62 63 64 65 66 67 68</sup>. Además, se ha evidenciado una sobrecarga de hierro y estrés oxidativo local incrementado en la cavidad peritoneal de las mujeres con endometriosis<sup>69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83</sup>. La sobrecarga de hierro, proveniente de la menstruación retrógrada y del sangrado de las lesiones endometriósicas, podría ser uno de los factores que eleva el estrés oxidativo local, pues el hierro es un catalizador en la reacción de Fenton, que produce radicales de hidroxilos libres (OH<sup>-</sup>) a partir de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y hierro. La sobrecarga de hierro es además un activador del factor de transcripción nuclear-kappa B (NF-κB) en los macrófagos y en las células endometriales, aumentando la transcripción de genes proinflamatorios, pro-proliferativos, antiapoptóticos y muy probablemente de otros genes que favorecen la adhesión e invasión celular de las células endometriósicas, así como la angiogénesis, perpetuando la cascada inflamatoria y favoreciendo el inicio y progresión de la endometriosis. Adicionalmente, al estar aumentado el metabolismo del hierro y la actividad inflamatoria del macrófago, esto altera la capacidad fagocítica del macrófago, lo que impide una adecuada limpieza de la cavidad peritoneal pélvica, permitiendo que la endometriosis permanezca<sup>84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109</sup>.

## CONCLUSIONES

- ➔ Las diversas localizaciones y formas de presentación de la endometriosis han dado origen a diversas teorías sobre su desarrollo; siendo la teoría de Sampson aquella que mejor explica el origen de la endometriosis pélvica.
- ➔ Los mecanismos fisiopatológicos descritos como el flujo menstrual retrógrado persistente, la sobrecarga de hierro local, el estrés oxidativo local, la inflamación crónica local y la disfunción de macrófagos pélvicos, así como el sangrado, la diseminación por parte de las lesiones endometriósicas ya establecidas, explican la naturaleza recurrente y crónica de la enfermedad.
- ➔ La gran diversidad y variabilidad de los factores involucrados en la etiopatogenia de la endometriosis explican las distintas presentaciones de sintomatología dolorosa y la infertilidad asociada a esta patología.
- ➔ Las diferencias moleculares del endometrio ectópico con el eutópico, así como las alteraciones biológicas del endometrio eutópico de las personas con endometriosis respecto al de aquellas sin endometriosis, explican las distintas respuestas a las terapias hormonales de la enfermedad.

## CAPÍTULO III: FACTORES DE RIESGO DE ENDOMETRIOSIS

La investigación clínica que intenta asociar distintas variables con una mayor o menor probabilidad de desarrollar endometriosis es escasa, debido a que los estudios de mejor calidad son los de cohortes prospectivas que son los más difíciles de llevar a cabo. En razón de lo anterior, se debe tener presente que la calidad de esta evidencia será limitada y teñida por múltiples sesgos propios de cohortes retrospectivas o estudios de caso/control.

En virtud de lo expuesto anteriormente, en la actualidad los factores de riesgo asociados a la endometriosis son múltiples y entre los más relevantes destacan (ver tabla 3.1-3.2):

### 3.1. FACTORES GENÉTICOS/HEREDITARIOS

Un estudio poblacional reciente de una cohorte de 2.109.188 mujeres en Corea del Sur evidenció que el antecedente de una hermana con endometriosis confiere un riesgo de 2,75 veces más de tener la enfermedad que la población general. Este riesgo, aumenta a 6,98 veces si la afectada es una hermana gemela y se eleva a 8,1 veces si hay más de una hermana con endometriosis .

### 3.2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

- **Índice de masa corporal:** Una revisión de la literatura que incluye 11 estudios sobre la asociación del IMC y la presencia de endometriosis, identifica una asociación inversa entre estas dos condiciones, encontrándose una mayor presencia de endometriosis en pacientes con IMC bajo . Un estudio de cohorte evidenció la misma relación inversa entre el tamaño corporal en la niñez y la presencia de endometriosis , sumando de esta forma asociación a relación inversa entre el IMC y la endometriosis.
- **Características de la piel:** Existen datos que evidencian una posible asociación entre endometriosis y características cutáneas como manchas solares, cabello de color rojo, presencia de pecas y sensibilidad cutánea al sol . También se ha descrito la asociación entre color de ojos claros y endometriosis , lo que podría explicarse por una asociación entre un componente genético para estos fenotipos y la endometriosis.

### 3.3. MALFORMACIONES MÜLLERIANAS

Se ha descrito una alta asociación entre endometriosis y malformaciones Müllerianas, especialmente las que tienen un componente obstructivo, concordando con la teoría etiológica de la menstruación retrógrada. En los casos que la malformación Mülleriana se asocia a la presencia de hematocolpos o hematometra, la tasa de asociación con endometriosis es aún mayor. La única malformación Mülleriana que no mostró asociación con la endometriosis fue el útero arcuato.

En el 2010, Matalliotakis evidenció una asociación entre endometriosis y malformaciones Müllerianas independientemente de si presentan o no un carácter obstructivo, encontrándose en este trabajo que el útero septado fue la malformación más frecuentemente asociada a endometrio-

sis, seguido del útero didelfo, útero unicorne y útero bicorne.

Un estudio realizado por Lamonica y cols. encontró que las pacientes con útero septado tendrían una predisposición a una endometriosis con estadio avanzado (estadio IV) .

### 3.4. CARACTERÍSTICAS DEL CICLO MENSTRUAL

- **Menarquia precoz:** Un metaanálisis de 18 estudios de caso/control evidenció que un 55% de las personas con endometriosis presentaron menarquia antes de los 12 años.

El estudio poblacional hecho por Kim en Corea del Sur, tomó como referencia a mujeres con menarquia tardía (>17 años) y demostró que la menarquia acaecida a menor edad confiere un 36% de riesgo de tener endometriosis<sup>110</sup>.

- **Ciclos menstruales más cortos (<21 días):** Algunos estudios de casos y controles muestran que las mujeres con ciclos menstruales más cortos tienen mayor prevalencia de endometriosis; sin embargo, hay otras series de similar calidad que no muestran esta asociación.
- **Cuantía del flujo menstrual:** Las mujeres con mayor cuantía del flujo menstrual tendrían más prevalencia de endometriosis. Sin embargo, la gran mayoría de la evidencia es de mala calidad ya que son estudios de caso/control y, la manera de preguntar por la cuantía del flujo es subjetiva<sup>122 123</sup>. Un solo estudio caso/control de mejor calidad, realizado con cartillas de cuantificación de flujo menstrual, demostró una asociación positiva entre cuantía del flujo menstrual y la endometriosis.

### 3.5. HÁBITOS Y ESTILOS DE VIDA

- **Tabaco:** una revisión y metaanálisis del año 2014 junto con otro estudio más reciente no muestran asociación entre endometriosis y tabaco.
- **Alcohol:** una revisión y metaanálisis del año 2013 muestra un 24% de mayor riesgo de presentar endometriosis en las mujeres que consumen alcohol al compararlas con las que no lo ingieren .
- **Ejercicio:** hasta la fecha no se ha encontrado asociación entre la actividad física y la endometriosis<sup>124</sup>.

TABLA 3.1: RESUMEN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA ENDOMETRIOSIS.

| Factores de riesgo                              |
|---|
| Historia familiar en 1° grado (madre y hermana) |
| Menarquía <12 años                              |
| Ciclos cortos <21 días                          |
| Sangrado menstrual abundante                    |
| Menstruación prolongada (> 7 días)              |
| Obesidad  |
| Aparición temprana de dismenorrea               |
| Malformación Müllerianas obstructivas           |

Fuente: Adaptado de Draft for review: ESHRE GUIDELINE ENDOMETRIOSIS, 2021. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2021.

TABLA 3.2: CONSISTENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE LA ENDOMETRIOSIS.

| Factores de Riesgo   | Dirección | Consistencia   |
|--|-----------|----------------|
| <b>Factores menstruales y reproductivos</b>  |           |                |
| Menarquia temprana   | ↑↑        | Adecuada       |
| Ciclos menstruales frecuentes  | ↑↑        | Adecuada       |
| Ciclos menstruales abundantes  | ↑         | Limitados      |
| Ciclos menstruales irregulares   | ≈         | Inconsistentes |
| Uso de tampón  | ≈         | Inconsistentes |
| Uso de anticonceptivos   | ↓         | Adecuada       |
| Mayor Paridad  | ↓         | Adecuada       |
| <b>Características corporales</b>  |           |                |
| Mayor peso   | ↓         | Inconsistentes |
| Mayor altura   | ↑         | Inconsistentes |
| Mayor IMC  | ↓         | Adecuada       |
| Pelo rojo  | ↑         | Limitados      |
| Raza Blanca  | ↑↑        | Limitados      |
| <b>Estilo de vida y hábitos</b>  |           |                |
| Ejercicio  | ↓         | Limitados      |
| Cigarro  | ↓         | Inconsistentes |
| Alcohol  | ↑         | Limitados      |
| Dioxinas   | ↑         | Adecuada       |
| Antecedentes familiares  | ↑↑        | adecuada       |
| Simbología: ↑↑ incremento importante; ↑ incremento leve, ≈ no modifica; ↓ reduce levemente; ↓↓ reduce importantemente. |           |                |

Fuente: Adaptado de Draft for review: ESHRE GUIDELINE ENDOMETRIOSIS, 2021. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2021.

## CONCLUSIONES

- ➔ Los factores de riesgo más relevantes asociados a la enfermedad son: la menarquia precoz, ciclos menstruales frecuentes y los antecedentes familiares.
- ➔ En las personas con Malformaciones Müllerianas es necesario estar atentos a la posibilidad de una endometriosis y, eventualmente tomar medidas para evitar menstruaciones excesivas y frecuentes.
- ➔ Personas con menstruaciones más frecuentes o de cuantía aumentada deben ser controladas y, eventualmente tomar medidas para reducir o abolir el flujo menstrual.

## CAPÍTULO IV: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

La clasificación de una enfermedad permite en general, hablar un lenguaje común, dar una adecuada consejería a las personas, hacer una buena planificación terapéutica y definir el pronóstico en relación a las consecuencias de la patología. Todos estos parámetros son válidos para la endometriosis. Sin embargo, a pesar que numerosas sociedades científicas han desarrollado varios sistemas de clasificación, no existe aun la que considere todos los aspectos y sea globalmente validada (anexo 1).

### 4.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CLASIFICACIONES ACTUALMENTE USADAS

#### 4.1.1. Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) - 1979

La Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) generó una clasificación basada en el uso de un sistema de puntuación sistematizada de la extensión de la enfermedad. Posteriormente, esta clasificación fue revisada en 1985 y 1996, dando lugar a la Clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (anexo 2). Esta clasificación utiliza una representación esquemática de la pelvis para describir la localización de los implantes endometriósicos observados durante una cirugía laparoscópica. Se otorga diferentes puntajes dependiendo del tamaño y profundidad de la lesión, así como también según la presencia de adherencias ováricas, tubáricas y la obliteración del fondo de saco de Douglas. Acorde a la suma del puntaje total, se divide la endometriosis en 4 estadios:

- I. Mínima (1-5).
- II. Leve (6-15).
- III. Moderada (16-40).
- IV. Severa (> 40 puntos).

Sin embargo, tiene múltiples limitaciones: en principio es poco reproducible, tiene escasa correlación con la severidad del dolor e infertilidad, no describe los diferentes sitios de afectación de la endometriosis profunda y no es útil en la planificación quirúrgica. Sin embargo, sigue siendo ampliamente usada porque es fácil de aplicar para los médicos y sencilla de entender para los pacientes; además de ser una de las más antiguas y frecuentemente citada en publicaciones científicas.

#### 4.1.2. Clasificación ENZIAN - 2005

En Austria, como complemento a la clasificación de la ASRM, se propuso la clasificación ENZIAN (anexo 3), la cual objetiva mejor los hallazgos operatorios de las lesiones endometriósicas profundas. En ella se propone dividir la pelvis en compartimientos y por medio de números se asigna el grado de severidad:

- I. Compartimiento A: tabique rectovaginal y vagina.
- II. Compartimiento B: ligamento uterosacro y pared pélvica.
- III. Compartimiento C: colon sigmoide y recto.

Adicionalmente describe la afectación del útero y otros órganos extragenitales con focos de endometriosis profunda. Esta clasificación tiene la ventaja que puede ser usada para detallar la afectación de las estructuras pélvicas encontradas durante la cirugía y para describir los hallazgos visualizados en los estudios de imágenes (ecografía transvaginal o resonancia magnética, informada por un experto), lo cual permite planificar el tipo de procedimiento que se le ofrecerá a la paciente. La principal desventaja es la poca correlación con infertilidad, dolor o afectación de la calidad de vida y, la escasa capacidad predictiva de la respuesta al tratamiento quirúrgico<sup>129</sup>.

#### 4.1.3. Koninckx y Wattiez - 2011

Koninckx y Wattiez presentaron una nueva propuesta para clasificar la endometriosis llamada fenotípica clásica: superficial peritoneal, endometriosis ovárica (quiste endometriósico) y endometriosis profunda (lesión peritoneal que penetra el peritoneo > 5 mm de profundidad o lesiones que infiltran la muscular propia de la vejiga, intestino y/o uréteres). Este sistema considera la adenomiosis o endometriosis de la pared uterina sugiriendo que ambas formas de la enfermedad pertenecen a una misma entidad con diferentes expresiones clínicas y, agrega la endometriosis sutil y la endometriosis de los bolsillos peritoneales como parte de las formas clínicas de la enfermedad. Los distintos tipos de endometriosis si bien pueden presentarse aisladamente, es frecuente encontrar en una sola paciente combinaciones de los mismos. Bastante utilizada por los cirujanos, el endometrioma se considera un marcador de severidad de la endometriosis por su alta asociación con la presentación de focos de endometriosis profunda (70%), haciendo imperativo la realización de estudios diagnósticos que pongan en evidencia el grado de afectación (ecografía transvaginal extendida y/o resonancia magnética (ver Capítulo VII) para una adecuada planificación del manejo quirúrgico. De igual forma, la asociación de adenomiosis y endometriosis es elevada, siendo la adenomiosis focal externa la más frecuentemente hallada junto a focos de endometriosis profunda (66%) .

#### 4.1.4. Índice de fertilidad (EFI) o FERTILITY INDEX - 2010

El EFI o FERTILITY INDEX, publicado en 2010 (anexo 4) , es un sistema para predecir las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis documentada quirúrgicamente y, ha demostrado ser muy útil para la planificación de tratamientos de fertilidad. El EFI combina factores clínicos como la edad, duración de la infertilidad y antecedentes de embarazos previos, junto con la evaluación de la pelvis al término de la cirugía (funcionalidad de las trompas y ovarios y, puntaje obtenido según la clasificación ASRM). La suma de los valores obtenidos pronostica la obtención de embarazo, siendo 0 indicador del peor pronóstico y 10 del mejor. Este índice tiene las desventajas que no presenta una correlación entre el puntaje y el dolor de la paciente; tiende a ser más complicado de calcular en comparación con otros sistemas de clasificación y; es operador dependiente pues puede existir subjetividad en la evaluación funcional de las trompas<sup>129</sup>.



#### 4.1.5. Clasificación de la Sociedad Americana de Ginecólogos Laparoscopistas (AAGL) - 2021

La clasificación de la AAGL fue realizada en concordancia con la complejidad de la cirugía en pacientes con endometriosis y, en comparación a la ASRM, demostró una mejor correlación entre la sintomatología dolorosa y las lesiones. Esta clasificación considera 4 niveles :

- I. **Nivel 1:** resección o fulguración de implantes superficiales y resección de adherencias avasculares (se excluyen casos con endometriosis profunda).
- II. **Nivel 2:** resección de endometriomas ováricos, y/o apendicectomía, y/o endometriosis profunda que no compromete intestino, vejiga, vagina o uréter.
- III. **Nivel 3:** adherencias firmes de intestino o uréter, y/o resección de vejiga que involucre sutura, y/o ureterolisis, y/o afeitado rectal, y/o resección discoide. Adicionalmente, en este nivel se pueden atender a pacientes caracterizadas en el nivel 3.
- IV. **Nivel 4:** resección segmentaria de recto, y/o neoimplante de uréter con anastomosis. Es utilizada especialmente en la planificación quirúrgica y la derivación de pacientes a centros de alta complejidad.

#### 4.1.6. Consenso del grupo Grupo Internacional de Análisis de la Endometriosis Profunda (IDEA) - 2016

El consenso del grupo IDEA generó la definición de términos para describir ordenadamente los hallazgos ecográficos en endometriosis profunda, por lo que es importante tenerla en consideración especialmente para la etapa diagnóstica y de planificación quirúrgica. Asimismo, creó un sistema de etapificación de endometriosis basado en ecografía (UBESS) para la predicción del nivel de complejidad de la cirugía, la cual se encuentra actualmente en etapa de validación a la espera de más casuística. Ambos sistemas de clasificación ecográfica han demostrado ser muy útiles para la planificación quirúrgica .

## CONCLUSIONES

- ➔ La clasificación fenotípica clásica (superficial, ovárica y profunda) es la más utilizada en la práctica, es simple y permite planificar el tratamiento quirúrgico de la persona.
- ➔ La clasificación de la ASRM es la más usada en publicaciones científicas y es útil para explicar mejor a las personas la extensión de la enfermedad y pronóstico reproductivo, siempre como hallazgo post operatorio.
- ➔ La clasificación ENZIAN describe mejor el estudio por imágenes y es relevante para planificar la cirugía.
- ➔ El Fertility Index es una herramienta para evaluar el pronóstico de fertilidad post quirúrgico y permite planificar el tratamiento a seguir.
- ➔ El Ministerio de Salud recomienda utilizar la clasificación fenotípica clásica para la planificación del tratamiento quirúrgico y, que los equipos determinen una clasificación pre/post operatoria que les permita sistematizar sus resultados y compararlos en el tiempo. Se sugiere preferentemente la clasificación ASRM por su universalidad.

## CAPÍTULO V: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS

En la endometriosis, así como en todas las patologías, el primer acercamiento diagnóstico se hace a través de la clínica. Por esta razón, es indispensable que los equipos de salud tengan las herramientas necesarias que permitan realizar una exhaustiva anamnesis clínica, una evaluación del dolor y un prolijo examen físico; para así pesquisar y tratar en etapas tempranas la patología o, de ser necesario, derivar a un médico especialista.

### 5.1. HISTORIA CLÍNICA.

En la evaluación los síntomas más frecuentes son : dolor pélvico, sangrado uterino anormal, fatiga crónica e infertilidad. En lo que respecta al dolor pélvico, éste se puede manifestar como:

- Dismenorrea moderada/severa o menstruación dolorosa cíclica.
- Dolor pélvico no menstrual o no cíclico.
- Dispareunia.
- Disquecia catamenial.
- Disuria catamenial o cíclica.
- Cualquier otro síntoma cíclico: sangrado rectal, urinario, omalgia, hemoptisis, entre otros.

Es importante reiterar que la endometriosis afecta a toda la esfera psicosocial de las personas, observándose una disminución de su calidad de vida producto de trastornos depresivos, angustia, alteraciones en la salud sexual de las limitaciones en la realización de actividades cotidianas y sociales, dificultades en el ámbito académica y/o disminución de la productividad laboral y además de un aumento en el riesgo de enfermedades crónicas. Además, algunos datos recientes indican que la endometriosis podría estar asociada a mayor riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales.

Históricamente se ha normalizado el dolor asociado a la menstruación, tanto por las pacientes como por los profesionales responsables de la atención en salud. Sin embargo, es importante diferenciar entre la dismenorrea primaria y secundaria considerando que, la endometriosis es la causa más frecuente de esta última. Por otro lado, las personas habitualmente tienen un retraso en el diagnóstico de 5 a 12 años dependiendo del país donde se realiza el estudio: comprometiendo la oportunidad de tratamiento, su la calidad de vida y, eventualmente su futuro reproductivo. Finalmente, se estima que entre un 15% y un 30% de las mujeres con endometriosis son oligosintomáticas, dificultando el diagnóstico de la patología.

Se debe tener presente que es difícil estimar la incidencia real de la enfermedad ya que el diagnóstico es histológico. La gran mayoría de estos datos provienen de mujeres sometidas a laparoscopías con sesgos importantes, dejando de lado a mujeres con clínica de endometriosis no confirmada y a pacientes asintomáticas que sí pueden padecer la enfermedad .

La historia clínica es el principal factor a considerar con énfasis en el inicio, la duración, las características y la relación de los síntomas con los períodos menstruales. Para las personas que consultan, los síntomas sugerentes son el dolor pélvico en todas sus manifestaciones: dismenorrea severa (EVA 8-10), dolor que les impida asistir o alteren sus actividades cotidianas de trabajo y/o estudios, dolor que no cede a los analgésicos habituales, disquecia catamenial, dispareunia profunda, molestias urinarias catameniales e infertilidad. Por lo tanto, la anamnesis debe ser lo más completa posible e incluir:

- Factores de riesgo (ver capítulo III).
- Clasificación de la dismenorrea en primaria o secundaria (ver tabla 5.1).
- La evaluación de la severidad de la dismenorrea (ver tabla 5.2).
- Antecedentes médicos y quirúrgicos (en especial, cirugías ginecológicas previas).
- Uso de anticonceptivos y analgésicos.
- Antecedentes de infertilidad.
- Tratamientos reproductivos realizados.

También los antecedentes familiares son importantes de evaluar al momento de pensar en endometriosis, ya que si los hay se tiene un riesgo 6 veces mayor de desarrollar esta afección que la población general<sup>150 151</sup>.

TABLA 5.1: CLASIFICACIÓN DE LA DISMENORREA

|                               | Dismenorrea Primaria   | Dismenorrea Secundaria  |
|-------------------------------|--|---|
| <b>Etiología</b>              | Aumento de la contractilidad uterina provocado por niveles elevados de prostaglandinas, por el desprendimiento del endometrio isquémico asociado a ciclos ovulatorios y anovulatorios.   | Su origen se relaciona a defectos pelvianos orgánicos.  |
| <b>Característica clínica</b> | Suele presentarse de 6 a 12 meses después de la menarquia. El dolor comienza 48 a 72 horas previa a la menstruación y persiste por 1 a 3 días. Es de tipo cólico, localizado en la región suprapúbica. Habitualmente responde a AINES y tratamiento hormonal en un período de 3 a 6 meses. | Su inicio suele ser más tardío; excepto en malformaciones del tracto genital en que su inicio puede anteceder a la menarquia. El dolor es progresivo, se vuelve dolor pélvico crónico, acíclico o en la mitad del ciclo. Puede asociarse a sangrado uterino irregular o abundante. La presencia de disquecia, diarrea, disuria y dispareunia son altamente sugerentes de endometriosis. |

Fuente: Elaborado por Oficina Nacional de Salud de la Mujer 16 152 153 154 155.

Tabla 5.2: Evaluación de severidad de la dismenorrea

| Severidad       | Característica Clínica  | Graduación (escala 0 a 10) |
|-----------------|---|----------------------------|
| <b>Leve</b>     | Malestar o dolor bien tolerado, que no interfiere con la vida diaria.   | 1 a 3                      |
| <b>Moderada</b> | Dolor que interfiere parcialmente con la actividad normal de la persona.  | 4 a 6                      |
| <b>Severa</b>   | Dolor de gran intensidad, asociado a vómitos y/o lipotimia, que interfiere y limita de forma importante las actividades habituales de la persona (ausentismo escolar, reposo absoluto, consultas a servicio de urgencia). | 7 a 10                     |

Fuente: Adaptado de Conejero C, Cabellos A, Schulin -Zeuthen C. Recomendaciones SOGIA: Dismenorrea. Revista de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología Infantil y de la Adolescencia. 2014;21(1):39.

## 5.2. EXÁMEN FÍSICO.

El examen físico en las personas con sospecha de endometriosis debe abarcar lo siguiente:

- Examen abdominal y pélvico que incluya la palpación del abdomen, búsqueda de implantes en ombligo y cicatrices de cirugías previas (especialmente ginecológicas).
- Tacto vaginal con palpación bimanual en búsqueda de nódulos palpables que infiltran vagina, ligamentos uterosacros y torus uterino; determinar la movilidad del útero y sus anexos y examinar la musculatura del piso pelviano . El hallazgo de alguno de estos signos es altamente sugerente de la enfermedad.
- Especuloscopia con énfasis en la evaluación del fondo de saco rectovaginal, en búsqueda de nódulos azulados y retracción en fondo de saco retrocervical (imagen 5.1).

La palpación de nódulos infiltrativos en los ligamentos útero sacros, torus uterino o el fondo de saco de Douglas, junto la visualización directa de lesiones características en la vagina y cuello, tienen una sensibilidad de 85% y una especificidad de 50% para el diagnóstico de endometriosis infiltrativa<sup>149</sup>.

Imagen 5.1: Especuloscopia que muestra nódulo azulado retrocervical



Gentileza Dr. Edison Krause

Es relevante señalar que el tamaño y número de las lesiones no tiene relación con la sintomatología, existiendo casos con lesiones pequeñas que producen gran dolor y viceversa. De igual forma, destaca que no existe evidencia científica de un examen de sangre u orina (biomarcador) específico para la endometriosis, por lo que no se recomienda utilizar la medición de biomarcadores<sup>149</sup>. Actualmente, la ecografía ginecológica es el examen de imagen de elección para iniciar el estudio de endometriosis (ver capítulo VII ).

### 5.3. EVALUACIÓN DEL DOLOR

En las personas con dolor pélvico crónico asociado a endometriosis, se recomienda su evaluación usando escalas validadas para medir la intensidad del dolor y la respuesta a analgésicos, por lo que se sugiere usar la escala EVA.

La caracterización de la dismenorrea debe incluir: inicio del dolor, duración (en meses o años), si es progresivo en el tiempo, si mejora con anticonceptivos, si está acompañado de disquecia, disuria y dispareunia (marcadores de severidad en la enfermedad). El uso de encuestas sistemáticas, como la de la Sociedad Internacional de Dolor Pélvico, pueden ser de utilidad para evaluar el deterioro de la calidad de vida en la personas. El MINSAL recomienda utilizar las escalas SF-12 y EHP-5 (ver capítulo XII <sup>149 150</sup>).

### 5.4. ASPECTOS A CONSIDERAR

En las personas con sospecha y/o diagnóstico de endometriosis se debe complementar la evaluación a todos los antecedentes mencionados con los siguientes:

- Estudio de orina con urocultivo y la búsqueda de síntomas urinarios.
- Detección de ITS, como Chlamydia Trachomatis y Neisseria Gonorrhoeae.
- La presencia de síntomas gastrointestinales<sup>158 159</sup>.

### 5.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de endometriosis es muy complejo dado que la sintomatología es variable, dificultando la precisión clínica frente a otros cuadros de origen pélvico. El dolor no solo se debe a la propia endometriosis, sino también a algo más. Dentro de estas patologías asociadas se encuentran el trastorno funcional digestivo, cistitis intersticial, vaginismo, congestión vascular pélvica, fibromialgia, entre otras; que además forman parte del diagnóstico diferencial .

A continuación, en la tabla N° 5.3, se mencionan los síntomas más frecuentes asociados a endometriosis y sus posibles diagnósticos diferenciales:.

Tabla N° 5.3: Sintomatología de endometriosis y diagnóstico diferencial.

| Síntomas               | % de pacientes con el síntoma<br>síntoma | Diagnóstico diferencial                                       |
|------------------------|--|---|
| Dismenorrea severa     | 79                                       | Adenomiosis, dismenorrea primaria                             |
| Dolor pélvico crónico  | 69                                       | Trastorno funcional digestivo, dolor neuropático, adherencias |
| Dispareunia            | 45                                       | Vaginismo, atrofia genital                                    |
| Disquecia/Hematoquecia | 36                                       | Hemorroides, constipación, enfermedad inflamatoria intestinal |
| Infertilidad           | 20-50                                    | Otras causas de infertilidad                                  |
| Disuria/Hematuria      | 10                                       | Cistitis intersticial   |

Fuente: Elaboración Dr. Scarella-Dr. Miranda en base a Falcone T, Lebovic Di. *Clinical Management of Endometriosis. Obstet Gynecol;118:691-705.*

## CONCLUSIONES

- ➔ El síntoma más característico de la endometriosis es el dolor pélvico cíclico asociado a la menstruación, que afecta la calidad de vida de la persona.
- ➔ Se presentan de forma menos específica síntomas digestivos, tales como: distensión, constipación y diarrea y diagnóstico diferencial con trastorno digestivo funcional.
- ➔ Los signos patognomónicos de la enfermedad son: la presencia de nódulos; lesiones azuladas/café y retracciones evidenciables en el tacto vaginal o en la especuloscopia.
- ➔ Para el diagnóstico diferencial de la enfermedad se recomiendan los exámenes imagenológicos.
- ➔ No se recomienda el uso de biomarcadores para el diagnóstico de endometriosis.



## CAPÍTULO VI: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA DISMENORREA/ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENCIA.

La dismenorrea es el síntoma menstrual más frecuente en las personas adolescentes con una prevalencia del 50% a 90%. De estos, el 90% de los casos corresponde a Dismenorrea Primaria, mientras que el 10% restante es secundario a patologías que son necesarias estudiar y descartar, dentro de las cuales la endometriosis es la causa más frecuente<sup>152</sup>.

Dos tercios de las mujeres adultas diagnosticadas con esta condición refieren el inicio de los síntomas durante la adolescencia y a la mayoría de las que consultaron, les señalaron que no había patología asociada. Se estima que afectaría alrededor del 25% al 38% de las/los adolescentes con DPC<sup>16</sup>.

Se cree que esta condición requería de años de menstruación para presentarse, sin embargo, diversos estudios han demostrado su presencia en niñas puberales premenárquicas o dentro de los primeros meses postmenarquia<sup>16</sup>.

Hay que considerar que pese a la alta prevalencia de dismenorrea en las adolescentes, es alto el porcentaje que no consulta o que no recibe el tratamiento adecuado. Por lo tanto, disponer de servicios más accesibles y adecuados a las necesidades de las adolescentes y contar con un equipo clínico idóneo, es esencial para un abordaje más integral y contribuir a una mejor calidad de vida.

La presentación clínica habitual de la endometriosis en adolescentes es el dolor pélvico. Este puede ser asociado a menstruación, dismenorrea o dolor acíclico, configurándose como DPC. Por lo anterior, es de suma importancia realizar un diagnóstico diferencial acucioso, con elaboración de una historia clínica detallada y una correcta exploración física, para un adecuado manejo y no naturalizar el dolor menstrual durante la adolescencia.

### 6.1. HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica es muy relevante, se debe considerar:

- La identificación de factores de riesgo asociados a endometriosis (ver capítulo III).
- La clasificación de la dismenorrea en primaria o secundaria (ver tabla 5.1).
- La evaluación de la severidad de la dismenorrea (ver tabla 5.2).

### 6.2. EXAMEN FÍSICO

Antes de iniciar la exploración ginecológica se debe informar a la adolescente, contar con su asentimiento/consentimiento y cumplir con las condiciones necesarias para resguardar su privacidad y confidencialidad.

Debe contemplar la palpación abdominal en busca de tumores pélvicos o dolor. Los genitales externos deben ser inspeccionados para descartar malformaciones obstructivas. Si la adolescente no ha iniciado actividad sexual con penetración vaginal, se sugiere realizar la valoración de la vagina con la inserción de una tórula de algodón húmeda para evaluar la permeabilidad y la longitud

de esta. Si existe historia de disquecia, hematoquecia o dispareunia profunda, puede realizarse tacto rectal para descartar patología rectal/anal y palpar nódulos del tabique rectovaginal<sup>158</sup>.

### 6.3. EVALUACIONES COMPLEMENTARIAS

Para la atención de personas adolescentes con diagnóstico y/o sospecha de endometriosis, la historia clínica debe complementarse con el examen físico mediante:

- Estudio de orina con urocultivo y a la búsqueda de síntomas urinarios<sup>158 159</sup>.
- Detección de ITS, como Chlamydia Trachomatis y Neisseria Gonorrhoeae, puesto que la población menor de 25 años sexualmente activa es uno de los grupos de riesgos de ITS. Estos patógenos están involucrados en procesos inflamatorios pelvianos causantes de dolor pélvico y dismenorrea. Para toda persona que haya tenido actividad sexual se debe realizar esta evaluación.
- La presencia de síntomas gastrointestinales, que deben ser estudiados de manera dirigida de igual forma que en adultos<sup>158 159</sup>.

### 6.4. IMÁGENES

Si corresponde realizar estudio de imágenes, la primera elección es la ultrasonografía, ya que permite excluir otras causas de dolor a esta edad como los tumores ováricos, la torsión anexial y las malformaciones útero-vaginales. La vía ideal es la transvaginal, sin embargo, está restringida en personas que no han iniciado actividad sexual coital. En este caso puede realizarse por vía transabdominal o transrectal por un operador experimentado o, de preferencia, solicitar una resonancia magnética. Para el diagnóstico de endometriosis profunda puede aplicarse los mismos criterios que en adultos .

En relación a los hallazgos imagenológicos de endometriosis en adolescentes podemos decir que<sup>158</sup>:

- La mayoría de las adolescentes con endometriosis presentan lesiones peritoneales superficiales que no son susceptibles de visualizar, tanto en la ultrasonografía como en la resonancia nuclear magnética.
- Los endometriomas son infrecuentes en adolescentes, sin embargo la ultrasonografía y la resonancia magnética tienen una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica para ellos.
- La ultrasonografía permite encontrar signos indirectos de adherencias pélvicas como obliteración del fondo de saco posterior (sliding negativo), ovarios fijados al útero o fondo de saco posterior (kissing ovaries).
- En mujeres jóvenes con endometriomas existe un 20% de oclusión del fondo de saco posterior y un 22% endometriosis profunda.
- La resonancia magnética es un examen de segunda línea frente a tumores anexiales

indeterminados y sospecha de endometriosis profunda sin hallazgos específicos en la ultrasonografía (ver capítulo VII).

## 6.5. DIAGNÓSTICO

No es necesaria la confirmación quirúrgica/histológica para iniciar tratamiento de una posible endometriosis. Si bien la endometriosis es la principal causa de dismenorrea secundaria en adolescentes, en un comienzo puede presentarse como dismenorrea primaria. La evolución de los síntomas y la respuesta al tratamiento nos va a permitir diferenciarlas<sup>16 158</sup>. En este contexto, se podrá presumir el diagnóstico de endometriosis en adolescentes en las siguientes situaciones<sup>16</sup>:

- Dismenorrea primaria que no responde a tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroideos y terapia hormonal por 6 meses.
- Dismenorrea moderada a severa en personas con factores de riesgo y/o presencia de algunos síntomas tales como: disquecia, diarrea, disuria, dispareunia profunda.
- Dismenorrea con características clínicas secundarias sin hallazgos al examen físico y ultrasonografía.
- Dolor pélvico crónico de causa no precisada.

## 6.6. TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de la endometriosis en adolescentes son el control del dolor y de los síntomas asociados, minimizar el impacto reproductivo y, en algunos casos, disminuir la progresión de la enfermedad<sup>155</sup>. Este tratamiento debe adaptarse a las necesidades y preferencias de cada adolescente, considerando el beneficio anticonceptivo. Se recomienda educar a las personas sobre esta enfermedad.

En general, el tratamiento de endometriosis en adolescentes difiere poco del establecido para mujeres adultas (ver capítulo VIII). No existe contraindicación por edad para el uso de estrógenos o progestinas, así como tampoco para el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Se consideran como tratamiento de primera línea los AINES asociados a métodos hormonales combinados (oral, transdérmico, vaginal) en régimen extendido o continuo para lograr supresión menstrual. Este último podría disminuir la proliferación de los implantes endometriósicos. Pueden usarse progestágenos puros por vía oral, intramuscular, implante subdérmico o sistemas intrauterinos<sup>155</sup>. Sí existe contraindicación al uso de estrógenos.

En el manejo del dolor crónico se recomienda incorporar tratamientos de neuromodulación farmacológica y no farmacológica por la asociación e interconexión con el dolor miofascial abdominopélvico.

El uso de análogos de GnRH debe ser cuidadoso y evitarse en menores de 16 años, ya que podría comprometer la ganancia óptima de masa ósea. Esta terapia se debe restringir a aquellos casos de endometriosis confirmada por laparoscopia/imagen con dolor persistente a pesar de terapia médica adecuada. Si se inicia, debe ser por 1 año con terapia estrogénica de soporte y, resguardando

la ingesta adecuada de calcio asociado a vitamina D y la realización de ejercicio. Una vez suspendida esta terapia, las pacientes deben comenzar la supresión hormonal continua<sup>16</sup>.

## 6.7. ROL DE LA LAPAROSCOPIA EN LA ADOLESCENCIA.

Si bien la laparoscopia con biopsia de las lesiones corresponde al gold standard para establecer el diagnóstico de endometriosis, no existe evidencia que la laparoscopia diagnóstica precoz mejore el curso de la enfermedad. Por el contrario, cada vez hay más evidencia científica que demuestra que el tratamiento médico logra disminuir el tamaño de quistes endometriósicos y nódulos del tabique rectovaginal<sup>165</sup>. Por otra parte, se ha demostrado una alta tasa de recurrencia del dolor entre los 12 y 18 meses desde la intervención quirúrgica, lo cual podría traducirse en múltiples procedimientos quirúrgicos y el consecuente detrimento de la reserva ovárica en pacientes que podrían desear una fertilidad futura<sup>16</sup>. Estudios recientes en adolescentes con endometriosis apoyan un manejo más conservador, considerando la cirugía en casos seleccionados y tras la decisión de un comité de expertos (ver capítulo IX). Con el tratamiento médico empírico se logra controlar el dolor de las personas con dismenorrea primaria, disminuyendo el número de cirugías innecesarias, sin dejar de tratar personas con endometriosis<sup>16</sup>.

Por lo anterior, el manejo quirúrgico está reservado para personas con endometriomas, dismenorrea o DPC refractario a tratamiento. La vía de elección es la laparoscópica, ya que las lesiones sospechosas de endometriosis deben ser biopsiadas y las lesiones visibles deben ser tratadas mediante coagulación, ablación o resección para realizarse lisis de las adherencias existentes. Considerar, además, que puede ser un buen momento para insertar un DIU liberador de levonorgestrel como terapia hormonal de mantención<sup>152</sup>.

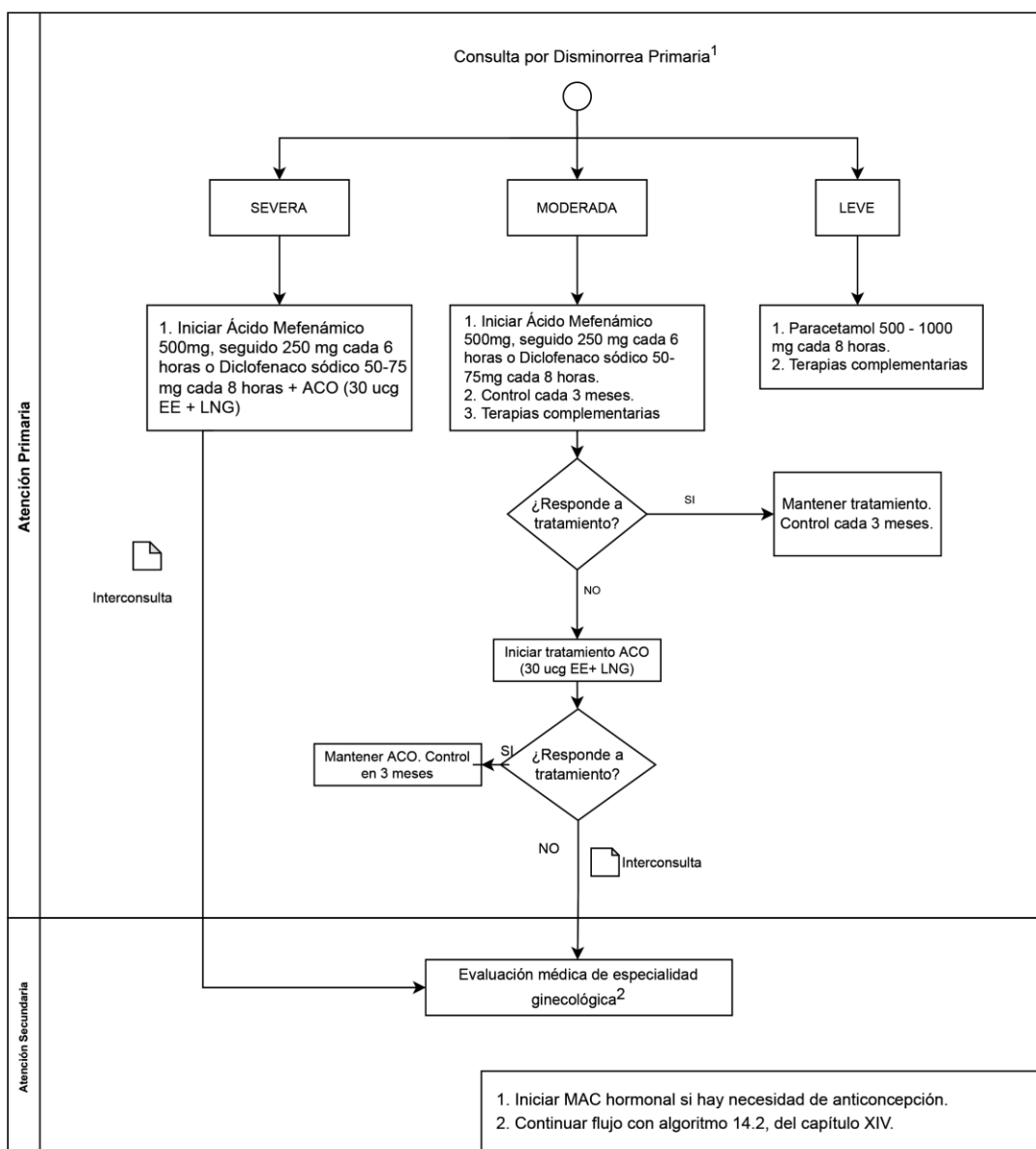
Es importante tener en cuenta que en adolescentes las lesiones endometriósicas suelen ser claras, vesiculares o rojas y pueden ser difíciles de identificar para la/os ginecóloga/os que no están familiarizados con esta condición en este grupo etario<sup>152</sup>. Las técnicas descritas para mejorar la visualización de las lesiones incluyen acercar el laparoscopio a milímetros del peritoneo (técnica de aumento) y llenar la pelvis con solución salina para “sumergirse” con el laparoscopio<sup>16 152 158</sup>.

El manejo de quistes endometriósicos y endometriosis profunda se detalla en el capítulo VIII de manejo quirúrgico. No debemos olvidar que el manejo conservador es la primera opción en adolescentes para no comprometer su futuro reproductivo.

## 6.8. FLUJOGRAMA MANEJO DE DISMENORREA PRIMARIA.

A continuación se presenta la figura 6.1 para el manejo de personas con dismenorrea primaria:

Figura 6.1: Flujo manejo de dismenorrea primaria.



Fuente: Adaptado de protocolo de referencia y contrarreferencia "Trastornos Menstruales y Dismenorrea en Adolescentes". Servicio de Salud Osorno. 2018.

## CONCLUSIONES

- ➔ No es necesaria la confirmación quirúrgica/histológica para iniciar tratamiento de una posible endometriosis, pero sí un adecuado diagnóstico diferencial que incluya un estudio anatómico por imágenes y la detección de infección por *Chlamydia trachomatis* y gonococo mediante técnicas moleculares (PCR) si la paciente es sexualmente activa.
- ➔ Considerar siempre el diagnóstico de endometriosis en adolescentes cuando exista dismenorrea o dolor pélvico crónico que no tenga respuesta a terapia médica que incluya esquemas hormonales por 6 meses. también, si se asocia a disquecia, hematoquecia, disuria y/o dispareunia profunda. En estos casos derivar a centros que cuenten con especialistas en ginecología infantil/de la adolescencia o en endometriosis.
- ➔ El manejo conservador es la primera opción en adolescentes para no comprometer su futuro reproductivo.
- ➔ En las personas con dismenorrea primaria, la terapia hormonal y AINES son tratamiento de primera línea. La terapia hormonal suprime el nuevo crecimiento de implantes y la posible progresión de la enfermedad. La edad no es contraindicación para elegir un tratamiento hormonal. La decisión se debe realizar en base a los criterios médicos de elegibilidad de la OMS.
- ➔ El tratamiento quirúrgico en adolescentes se debe realizar en centros de excelencia en endometriosis. En caso de requerir cirugía, esta debe ser realizada por especialistas con probada experiencia.
- ➔ En las adolescentes las lesiones endometriósicas suelen ser claras, vesiculares o rojas y, pueden ser difíciles de identificar para las/os ginecólogas/os que no están familiarizados con esta condición en este grupo etario.

## CAPÍTULO VII: IMAGENOLOGÍA PARA ENDOMETRIOSIS

El retraso significativo en el diagnóstico de la endometriosis es un problema global y representa una enorme carga para las personas que sufren de la enfermedad, por lo que es necesario contar con una herramienta diagnóstica no invasiva, ampliamente disponible y de bajo costo que permita evitar o disminuir los riesgos de intervenciones quirúrgicas que pudiesen no ser necesarias. En conjunto con la anamnesis y el examen físico, los estudios imagenológicos pasan a ser herramientas fundamentales para el diagnóstico y manejo personalizado de estas pacientes, favoreciendo una correcta y oportuna derivación a centros especializados para el manejo de esta patología.

La utilidad de la ecografía ginecológica para el diagnóstico de endometriosis pelviana ha sido ampliamente validada en los últimos años y constituye hoy la primera herramienta diagnóstica. Otra alternativa diagnóstica con similar rendimiento es la resonancia magnética (RM). Ambas deben ser consideradas técnicas complementarias dentro del estudio de la enfermedad. La interpretación de ambas técnicas depende directamente de la habilidad y experiencia del operador y de la disponibilidad del equipo. Por lo tanto, al momento de incorporar una nueva herramienta diagnóstica es imperativo tomar en consideración la realidad local.

Estudios recientes han puesto en evidencia que ambas técnicas, la ecografía ginecológica y RM, en manos experimentadas podrían incluso reemplazar a la cirugía como el gold standard en el diagnóstico de la enfermedad, específicamente de la endometriosis ovárica y profunda. En ese contexto, el desarrollo de la ETEE, que incorpora la exploración sistemática de la pelvis femenina, ha demostrado ser altamente sensible y específica.

### 7.1. ULTRASONOGRAFÍA

En los últimos años, el uso del ultrasonido ha ido en aumento y constituye el pilar fundamental para el diagnóstico de la endometriosis, mejorando su rendimiento<sup>171</sup> la evidencia científica disponible (nacional e internacional) indica que el uso de la ETEE en la pesquisa de los diversos tipos de lesiones que presenta esta enfermedad tiene una sensibilidad (S) y especificidad (E) para el diagnóstico de endometriosis ovárica de 93% y 96% respectivamente<sup>171</sup>, mientras que en la endometriosis profunda su capacidad diagnóstica varía dependiendo del sitio (rectosigmoides S 85%, E 96%; tabique rectovaginal S 59%, E 97%; ligamentos uterosacros S 67%, E 86%), siendo la capacidad diagnóstica de la ETEE similar a la de la resonancia magnética en la evaluación del rectosigmoides<sup>163</sup>. Sin embargo, cabe destacar que, en el caso de la endometriosis profunda rectosigmoidea, la ETEE es superior a la RM al momento de distinguir el nivel de infiltración de la endometriosis profunda (capas comprometidas), el tamaño y volumen de las lesiones, todos factores determinantes al momento de planificar la estrategia quirúrgica (ver capítulo VIII).

Por el contrario, la evidencia no apoya el uso rutinario de la ecografía transrectal para el diagnóstico de la enfermedad, debido a que el procedimiento de realización es invasivo y genera gran incomodidad, restringiéndose su uso a casos seleccionados.

- **Endometriosis peritoneal:** no existe un consenso estandarizado actual en su pesquisa mediante técnica de imágenes, por lo que su diagnóstico es fundamentalmente intraoperatorio<sup>163</sup>.

- **Endometriosis ovárica y profunda:** la evidencia respalda sus diagnósticos mediante el ultrasonido. Los grupos internacionales de análisis de tumores ováricos (IOTA) y análisis de endometriosis profunda (IDEA) estandarizan los diversos hallazgos<sup>163</sup>.

La endometriosis profunda es una patología que se puede presentar con diferentes tipos de lesiones características, comprometiendo distintos espacios anatómicos. Por lo que para una adecuada explicación se puede adoptar el concepto de compartimentos pelviano<sup>163 173 174 175</sup>:

- **Compartimento anterior:** se pueden observar lesiones que comprometen vejiga, ligamentos redondos y uréteres. Las lesiones de este compartimento generalmente poseen escasa vascularización al doppler color, lo que diferencia esta patología del cáncer vesical .

Por otra parte, el compromiso ureteral es típicamente extrínseco, de difícil delimitación y visualización, con bordes poco definidos desplazando su dirección habitual .

- **Compartimento posterior:** Las lesiones pueden ser subdivididas en retrocervicales (ligamento uterosacro, fórnix vaginal posterior y receso rectouterino), vaginales o del tabique rectovaginal y rectosigmoides. El aspecto de las lesiones puede variar ecográficamente según su ubicación. La imagen más común es característicamente de aspecto hipoecogénico, nodular y de bordes mal definidos. Las lesiones del rectosigmoides comprometen en la mayoría de los casos la pared anterior del recto, pudiendo también comprometer en ocasiones su pared posterior .

### 7.1.1. Indicaciones de la evaluación ecográfica

Para el diagnóstico, previo al tratamiento médico o quirúrgico, la solicitud de la ETEE debe realizarse ante cualquier paciente donde se tenga sospecha clínica por sintomatología, examen físico, imágenes y/o antecedente quirúrgico previo<sup>16 163</sup> . La Tabla 7.1 resume las principales indicaciones de la ETEE en personas con diagnóstico y/o sospecha de endometriosis:



TABLA 7.1. Principales Indicaciones de la ETEE.

| Principales Indicaciones de la ETEE  |
|--|
| Fracaso de tratamiento médico.   |
| Previo a una intervención quirúrgica.  |
| Fracaso de tratamiento quirúrgico.   |
| Síntomas de compromiso gastrointestinal (distensión abdominal, constipación, disquecia, hematoquecia). |
| Síntomas de compromiso urinario (hematuria, disuria).  |
| Síntomas de compromiso profundo (dispareunia moderada severa).   |
| Síntomas de irradiación neuropática (región pudenda o ciática).  |

*Fuente: Elaboración Dra. Celle- Dr. León-Dr.Schiappacasse- Dr. Burgos*

### 7.1.2. Equipo y quién realiza el examen

El examen debe ser realizado con un transductor transvaginal con frecuencia entre 5 a 9 Mhz, en equipos de alta resolución con una antigüedad idealmente no mayor a 5 años. Debe ser realizada por médicos con especialidad en obstetricia y ginecología, con experiencia a lo menos de 5 años en ecografía ginecológica y que integre un equipo multidisciplinario .

### 7.1.3. Especificaciones técnicas de la ETEE

En pacientes con sospecha o compromiso evidente intestinal, la ETEE con preparación es el estándar. En el consenso de expertos internacionales de análisis de endometriosis profunda, se señala que la ecografía transvaginal es la vía de elección en el estudio y sistematización de este tipo de lesiones. A su vez, indican que la preparación intestinal no es obligatoria para todos los casos<sup>163</sup>.

Por otro lado, se recomienda su uso para visualizar con mayor exactitud y precisión la profundidad, número y extensión de los distintos tipos de lesiones, en especial las del rectosigmoides. La preparación intestinal recomendada consiste en un enema rectal 1 a 2 hrs antes del examen, logrando una visión total del rectosigmoides hasta unos 20-40 cm por sobre el margen anal. La ventana de gel vaginal o sonovaginografía es útil en la pesquisa de lesiones del compartimento posterior, especialmente en las lesiones que comprometen la vagina y la región retrocervical<sup>163 170</sup>.

Por último, posterior a la visualización de la pelvis en sus distintos compartimentos, es útil el uso del signo de deslizamiento uterino Sliding Sign para un adecuado triage diagnóstico y la diferenciación del posible compromiso del receso rectouterino.

## 7.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

El Rendimiento diagnóstico de la RM en endometriosis varía dependiendo de la técnica utilizada y del tipo y ubicación de las lesiones. La evidencia científica disponible, demuestra que la RM en endometriosis presenta una sensibilidad global de 83% con una especificidad de 90%, encontrándose que la mayor sensibilidad ocurre en el fondo de saco posterior (S: 89%; E: 94%), mientras que la menor ocurre en el compartimento anterior (S: 64%; E: 98%) , por lo que basado en lo anterior, para una correcta interpretación de la RM es importante considerar los siguientes subtipos de endometriosis:

- **Endometriosis superficial o peritoneal:** difícil de visualizar en la resonancia magnética dado que corresponden a focos pequeños que afectan la superficie peritoneal, pueden determinar adherencias entre órganos pelvianos y/o asas intestinales .
- **Endometriosis profunda:** se pueden manifestar con focos nodulares o lesiones fibro-cicatricial de baja señal en secuencia T2, presentándose con contornos espiculados, siendo su localización más frecuente el fondo de saco posterior y la región retrocervical<sup>186</sup>.
- **Endometriosis ovárica:** corresponde a la localización más común de la endometriosis y se manifiesta frecuentemente como endometriomas y/o quistes endometriósicos que presentan alta señal en secuencia T1 y señal variable en T2<sup>186</sup>.

### 7.2.1. Indicaciones de la evaluación RM

La RM se utiliza como modalidad adicional en casos complejos. La tabla 7.2 describe las principales indicaciones de RM en el caso de personas con diagnóstico y/o sospecha de endometriosis:

Tabla 7.2: Principales indicaciones de la RM.

| Principales Indicaciones de la RM  |
|--|
| Cirugías previas.  |
| Adolescentes o pacientes sin actividad sexual (dado que no sería necesario utilizar gel intravaginal)  |
| Sospecha de compromiso en sitios extrapélvicos y/o inhabituales de endometriosis, como el apéndice, ciego, pared abdominal, cicatrices quirúrgicas, episiorragias, parametrio, diafragma o vías nerviosas. |
| En el estudio de endometriosis con sospecha de compromiso de vías urinarias o endometriosis profunda del compartimiento posterior > 3 cm.  |

Fuente: Elaboración Dra. Celle- Dr. León-Dr. Schiappacasse- Dr. Burgos.

Si bien no existen guías específicas que señalen sus indicaciones, más del 90% son realizadas para establecer el estadio de endometriosis profunda pelviana y de masas anexiales indeterminadas en las que se sospecha endometriomas. Tampoco hay un consenso de su uso en comparación a la ecografía ginecológica. Basado en un metaanálisis, se recomienda su uso en pacientes sintomáticos sin hallazgos específicos en ecografía ginecológica y como test preoperatorio para predecir el diagnóstico de endometriosis profunda multifocal y en pacientes con hallazgos equívocos en la ecografía ginecológica, la RM es recomendada como estudio de segunda línea en el algoritmo de diagnóstico de endometriosis profunda.

### 7.2.2. Equipo y quién realiza la RM

En la RM se puede utilizar 1.5 y 3.0 Tesla. Se debe efectuar con ayuno mayor o igual a 4 hrs (disminuye el peristaltismo); no es habitual la preparación intestinal; se sugiere el llenado parcial de la vejiga al inicio del examen, el uso de gel vaginal y de antiperistálticos (buscapina 10 mg ev). El uso de contraste ev es optativo y está sujeto a la decisión del radiólogo que informa el estudio. No existe recomendación respecto del momento del ciclo menstrual en la que deba realizarse.

El protocolo de RM debe incluir como mínimo: T2 FSE en 3 planos; T1 SE axial; Difusión axial (B0 / 100 / 800); T1 fat-sat axial. El/la especialista en radiología que informa debe tener más de 5 años de experiencia y/o la subespecialidad en RM de cuerpo (abdomen - pelvis).

## 7.3. ASPECTOS A CONSIDERAR EN LA TOMA DE IMAGENOLÓGÍA

A la hora que los equipos de salud requieran la toma de algún examen imagenológico frente a una sospecha y/o tratamiento de endometriosis, es importante tener en cuenta los siguientes aspectos en la solicitud del examen, así como también en la descripción de este:

- **Tipo de solicitud**

La solicitud del examen (orden médica) para ecografía ginecológica y la RM debe cumplir con los requisitos mínimos del anexo 5 .

- **Informe final**

El informe final de la ETEE y de la resonancia magnética debe incluir una descripción sistemática y detallada de los hallazgos. Los hallazgos pueden ser comunes o específicos para cada técnica utilizada (ver anexo 6).

## CONCLUSIONES

- ➔ La evaluación imagenológica de la endometriosis pelviana cumple un rol fundamental dentro del estudio diagnóstico de la enfermedad, pues ha permitido reducir el número de cirugías diagnósticas y seleccionar personas candidatas a manejo médico o bien terapias reproductivas.
- ➔ Su uso favorece una adecuada planificación en los casos quirúrgicos, específicamente la consejería preoperatoria, el consentimiento informado, la conformación de equipos multidisciplinarios, la prevención y el manejo de complicaciones.
- ➔ La ETEE es la herramienta imagenológica de primera línea para el diagnóstico de endometriosis, dada su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis ovárica y profunda.
- ➔ La RM es un examen complementario, altamente precisa para la evaluación de la enfermedad; sobre todo en casos complejos o previos a una cirugía.
- ➔ Ambas técnicas diagnósticas, en manos experimentadas podrían reemplazar a la cirugía como el gold standard.

## CAPÍTULO VIII: TRATAMIENTO MÉDICO DE LA PERSONA CON ENDOMETRIOSIS

El tratamiento médico de la endometriosis se utiliza como terapia de primera línea o coadyuvante a la cirugía. Está indicado para el manejo del dolor y; en caso de algunos medicamentos, para evitar la recidiva de la enfermedad .

Se debe tener en consideración que esta es una enfermedad que requiere tratamiento de un equipo multidisciplinario y que, en ocasiones, debe ser derivado a salud mental para evaluación y manejo de patologías asociadas (depresión, trastornos ansiosos, etc.)

En este capítulo se mencionará el tratamiento médico farmacológico disponible en Chile para las personas con dolor por endometriosis; ya sea con diagnóstico confirmado por cirugía o la alta probabilidad de tenerla por estudios de imágenes.

### 8.1. TRATAMIENTO NO HORMONAL: ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES Y NEUROMODULADORES.

El uso de AINES para el manejo del dolor asociado a endometriosis es ampliamente utilizado en la práctica clínica. Diversos estudios de baja calidad demuestran una eficacia discutible . Según la información disponible no existen estudios con suficiente fuerza estadística que apoyen el uso aislado como tratamiento del dolor o prevenir su recidiva.

Por otro lado, los neuromoduladores son medicamentos que actúan primariamente sobre los centros del dolor del sistema nervioso central. Entre ellos se encuentran los inhibidores selectivos de serotonina, los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina). Estudios recientes han mostrado resultados promisorios, pero faltan más estudios aleatorizados, enmascarados y controlados para respaldar su uso (ver capítulo XIII) .

De acuerdo a lo anterior, se recomienda el uso de AINES o neuromoduladores como terapia coadyuvante al tratamiento hormonal y no como primera línea, debido a la escasa evidencia existente. Sin embargo, en la dismenorrea primaria su uso tiene un mayor respaldo; la recomendación de la Asociación Americana de Ginecólogos y Obstetras para estos casos se describe en la tabla 8.1 y figura 6.1. Su elección y monitorización requiere de supervisión médica y debe ser usado por el mínimo tiempo, preferentemente en monodosis y en la menor dosis posible.

**Tabla 8.1: fármacos antiinflamatorios no esteroideos utilizados durante la menstruación en el tratamiento de la dismenorrea primaria en adolescentes y adultos jóvenes.**

| Fármaco          | Dosis  |
|------------------|--|
| Paracetamol      | 500mg-1000mg cada 8 horas.   |
| Diclofenaco      | 50mg-75 mg cada 12 horas.  |
| Ibuprofeno       | Dosis inicial de 800 mg, seguido de 400 mg -800 mg cada 8 horas.   |
| Naproxeno Sódico | Dosis inicial de 440 mg -550 mg, seguido de 220 mg - 550 mg cada 12 horas.                                       |
| Ácido Mefenámico | Dosis inicial de 500 mg, seguido de 250 mg cada 6 horas.   |
| Celecoxib        | Dosis inicial de 400 mg, seguido de 200 mg cada 12 horas.<br>Se recomienda su uso en mujeres mayores de 18 años. |

*Fuente: Adaptación de Reprinted from Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and Young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. Expert Opin Pharmacother 2012; 13:2157-70.*

## 8.2. TRATAMIENTO HORMONAL

Corresponden al tratamiento de elección en el manejo del dolor asociado a endometriosis. El tratamiento hormonal actúa sobre los principales mecanismos descritos como responsables de dolor en esta enfermedad, tales como:

- Inducir la decidualización del endometrio eutópico y focos endometriósicos.
- Reducir el reflujo retrogrado menstrual.
- Bloquear la producción de estrógeno al interior de los focos endometriósicos de forma endógena o exógena (progestinas y los análogos de GnRH).
- Disminuir la secreción de prostaglandinas desde los focos endometriósicos a través de inhibición de la actividad COX-2 presente en ellos, entre otros. Estos mecanismos de acción demuestran por qué son más efectivos que AINES y opiáceos en distintos metaanálisis.

Un factor importante al elegir el tipo de tratamiento hormonal dependerá de la historia clínica y quirúrgica de la paciente, el tipo de endometriosis (ovárica, profunda o extrapélvica), las patologías asociadas, los criterios médicos de elegibilidad y, las recomendaciones de uso de anti-conceptivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos medicamentos tienen una acción anovulatoria o anticonceptiva, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que busca embarazo; con o sin infertilidad.

### 8.2.1. Anticonceptivos hormonales combinados

Diversos estudios han demostrado que los anticonceptivos hormonales combinados cíclicos y continuos, tanto orales, vaginales, transdérmicos o inyectables, reducen en un periodo 6 a 12 meses de tratamiento la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico crónico en 3 a 9 puntos en la escala visual análoga de dolor. Esto se ha visto reflejado en una mejora importante en la calidad de vida de la paciente<sup>190</sup>.

Recientes estudios han demostrado que el uso de anticonceptivos hormonales combinados se asocia a una reducción del dolor pélvico cíclico, no cíclico y la dispareunia por personas con o sin endometriosis profunda comparado con el grupo que usó placebo<sup>192</sup>. El uso de anticonceptivos hormonales combinados orales con estiniliestradiol (EE) 20ug/día vs 35ug/día, tiene una eficacia similar en el tratamiento del dolor<sup>190 201</sup>. No se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales combinados orales con EE 15ug/día, ya que no se dispone de estudios que avalen su uso<sup>195</sup>.

El esquema de uso continuo de anticonceptivos hormonales combinados sin descanso es más efectivo en el manejo dolor pélvico que su uso cíclico. Los anticonceptivos hormonales combinados orales, transdérmicos, anillos vaginales o inyectables continuos, tienen la misma eficacia sobre el manejo del dolor<sup>156 198 199</sup>.

Un estudio demostró que el uso continuo de anticonceptivos hormonales combinados reduce la recurrencia del dolor post operatoria en 40% a los 6 meses post tratamiento comparado con AINES o con el grupo que usó placebo<sup>195 198</sup>. Adicionalmente, la amenorrea inducida por el uso de anticonceptivos hormonales combinados en esquema continuo postquirúrgico podría disminuir la recidiva de endometriomas al compararla con el tratamiento no hormonal .

Finalmente, un metaanálisis demostró que el uso de anticonceptivos hormonales combinados en pacientes sin contraindicación de estrógenos es seguro. Su uso en pacientes sin contraindicación de uso de estrógenos no aumentó el riesgo de eventos tromboembólicos, ni provocó caída de la densidad mineral ósea .

En virtud de lo anterior, se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales combinados en esquema continuo como primera línea de tratamiento para el manejo del dolor pélvico en pacientes con endometriosis, principalmente ovárico, debido a su bajo costo y menores efectos adversos. Lo anterior, con descanso variable cada 3 a 6 meses según la decisión de las pacientes y su médico tratante. Esta indicación está sujeta a la historia clínica de las pacientes y a los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS. No existen estudios con diseño adecuado que avalen su uso en mujeres con riesgo cardiovascular o contraindicación de estrógenos<sup>196 197</sup>.

### 8.2.2. Progestinas solas orales e inyectables

El uso de progestinas orales solas, están bien documentado en el tratamiento del dolor pélvico en endometriosis<sup>191 194</sup>. El tratamiento continuo de progestina oral por 6 meses se asocia a una reducción del 60% del dolor pélvico no cíclico y dispareunia<sup>191 194 195 198</sup>. Un metaanálisis demostró que la progestina oral es altamente efectiva en tratamiento del dolor y que este efecto es independiente del tipo de progestina usada<sup>192</sup>. Estudios más recientes sugieren que el dienogest 2mg/día como progestina oral sola sería más efectiva en el tratamiento del dolor en comparación a

otras progestinas , sin embargo, aún faltan estudios con la suficiente fuerza estadística para respaldarlo<sup>156</sup>.

En relación al uso de progestinas inyectables, el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMD) ha demostrado ser tan efectivo como GnRH agonistas para el manejo del dolor asociado a endometriosis con un efecto que persiste hasta 6 meses de suspendida la terapia<sup>192</sup>. Estudios recientes sugieren que el AMD 104 mg subcutáneo tiene una eficacia similar al AMD 150 mg intramuscular en el tratamiento de dolor, con menos efectos adversos asociados a su uso<sup>191</sup> . Un metaanálisis demostró que el uso post operatorio de progestinas orales solas o progestinas inyectables es igual de efectivo en reducir la recurrencia del dolor comparado con anticonceptivos hormonales combinados<sup>192</sup>.

El uso prolongado de progestinas ha demostrado ser seguro a cualquier edad, no aumenta el riesgo de trombosis y es una alternativa de tratamiento en los casos de contraindicación de estrógenos, según las recomendaciones de uso de la OMS<sup>196</sup> 197. Sin embargo, a pesar de estas ventajas presenta efectos adversos frecuentes como el sangrado irregular (71,9%), la cefalea (18,5%) y las náuseas (3,0%)<sup>199</sup>.

Se recomienda el tratamiento con progestinas de primera línea en personas con endometriosis profunda, de existir alguna contraindicación al estrógeno o en pacientes con riesgos cardiovascular. Se sugiere su uso como segunda línea si no hay respuesta favorable al tratamiento hormonal con anticonceptivos orales combinados, debido a la mayor frecuencia de sangrado irregular<sup>156</sup> 195.

### 8.2.3. Anticonceptivos de larga duración

1. Sistema de liberación intrauterina: actualmente destacan en el mercado los dispositivos intrauterinos (DIU) de levonorgestrel (LNG):

Tabla 7.2 Dispositivos intrauterinos (DIU) de levonorgestrel (LNG):

| Tipo DIU        | Liberación/día             |
|-----------------|----------------------------|
| DIU-LNG 52mg    | Liberación LNG 20 ug/día   |
| DIU-LNG 19,5 mg | Liberación LNG 17,5 ug/día |
| DIU-LNG 13,5 mg | Liberación LNG 14 ug/día   |

Fuente: Elaborado por Oficina Nacional de Salud de la Mujer.



El único sistema de liberación intrauterina (SIL) con efectividad demostrada en dolor pélvico por endometriosis es el DIU-LNG 52 mg<sup>195</sup>. Diversos estudios han demostrado que el DIU-LNG 52mg tiene una acción local que reduce el dolor pélvico cíclico y no cíclico en forma significativa a 6 meses, con tasas comparables a los análogos GnRH y mayor a los anticonceptivos hormonales combinados .

El uso post operatorio se asoció con una menor tasa de recurrencia de dismenorrea, especialmente en personas con endometriosis profunda o asociado a adenomiosis; como también a una mejor calidad de vida en comparación con el manejo expectante, aunque los ensayos han demostrado un efecto limitado en pacientes con dispareunia profunda<sup>208</sup>.

- 2. Implantes subdérmicos:** existen en el mercado dos implantes subdérmicos (IS): IS-LNG 75mg distribuido en 2 barras e IS-ETG distribuido en 1 barra. Solo existen de buen diseño y con fuerza estadística para IS-ETG 68mg. Estos estudios han demostrado que este implante tiene una eficacia similar al DIU-LNG 52 mg en la reducción de dolor pélvico a 24 meses . Tanto los SIL como Implantes son altamente efectivo en el tratamiento del dolor y su recurrencia post operatoria. Pueden ser usados cuando existe la contraindicación de estrógenos<sup>196 197</sup>.

Los anticonceptivos de larga duración tienen la ventaja de evitar la variabilidad en la respuesta del tratamiento debido a errores en la toma o la administración. Con una única administración, en 3 a 5 años logra una menor tasa de abandono; por lo que son una alternativa para personas sin deseo de embarazo a corto plazo. Como desventaja, todos los tratamientos con progestinas sola se caracterizan por spotting prolongado. Por lo anterior, es de vital importancia que el personal clínico realice una consejería adecuada para evitar el abandono. Por otro lado, se debe tener conocimiento sobre el manejo farmacológico del sangrado irregular asociado a progestinas.

#### 8.2.4. Análogos GnRH

Este grupo corresponde a medicamentos que bloquean la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), provocando un hipoestrogenismo generalizado con niveles de E2 < 20 pg/ml, lo que retrasa el crecimiento de los implantes endometriósicos<sup>207</sup>. Estos se dividen en agonistas y antagonistas:

- Los agonistas inducen una liberación de FSH y LH inicialmente, para luego bloquear la secreción de E2 por tiempos prolongados. Ahora bien, en el caso de usar inyectables de depósito, la eliminación del efecto puede ser lenta .
- Diversos estudios han demostrado que los agonistas de GnRH son más efectivos que los anticonceptivos hormonales combinados en el tratamiento del dolor pélvico asociado a endometriosis y, presentan eficacia similar al DIU-LNG 52 mg y los implantes<sup>156 192 195 207</sup>.
- Los antagonistas de GnRH provocan un bloqueo rápido sin liberación de gonadotropinas y caída de los niveles de estradiol en corto tiempo . Este tipo de medicamentos son utilizados vía oral, lo que permite efecto rápido y reversible. Diversos estudios han demostrado una reducción de 46% a 60% en el dolor pélvico en 6

meses<sup>211 212</sup>,

Una de las grandes preocupaciones de este grupo es el riesgo por la pérdida de densidad mineral ósea, debido al hipoestrogenismo asociado a este tipo de terapia<sup>195 207 211</sup>. Por lo anterior, se recomienda el uso de terapia sustitutiva con estrógeno y progesterona (E+P). La administración de análogos de GnRH, asociada a la terapia add-back desde el inicio no reduce la eficacia del tratamiento. Un estudio demostró que pacientes que usaron terapia combinada de análogos de GnRH y E+P desde el inicio presentaron densidad mineral ósea similar al grupo placebo a los 6 y 12 meses de tratamiento. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado, demostró que la administración de análogos GnRH sin terapia sustitutiva de E+P por más de 6 meses, se asocia con una pérdida significativa de la masa ósea; sin llegar a la osteoporosis. La administración tardía de estrógenos y progesterona se asocia a una recuperación de la masa ósea después de 6 meses de terapia sustitutiva<sup>213</sup>.

Hasta el momento no existen estudios con fuerza estadística suficiente sobre la duración del tratamiento con análogos<sup>211 214</sup>. Este mismo factor, limita el uso a largo plazo ante el riesgo de osteoporosis<sup>156 195</sup>.

Los análogos de GnRH se recomiendan como terapia de tercera línea en personas que no responden al uso de tratamiento hormonal combinado o progestinas sola<sup>156 195 207</sup>.

Finalmente, mencionar que para el manejo del dolor de aquellas personas con endometriosis que no ceden al tratamiento médico, se debe tener en consideración las recomendaciones de tratamiento quirúrgico (ver capítulo IX) y/o terapia coadyuvantes (ver capítulo XIII).

## CONCLUSIONES

- ➔ La endometriosis es una enfermedad que requiere un tratamiento crónico y prolongado, por lo que la terapia farmacológica debe ser de bajo costo, segura, con buena tolerabilidad y baja reacciones adversas.
- ➔ El tratamiento médico hormonal es de primera línea. Dos tercios de las personas con endometriosis tendrán una buena calidad de vida con los tratamientos hormonales (anticonceptivos combinados y progestinas).
- ➔ Se recomienda principalmente el uso de anticonceptivos hormonales combinados en esquema continuo.
- ➔ Es fundamental el uso del tratamiento médico como complementario a la cirugía.
- ➔ En los casos de sospecha o diagnóstico de patologías de salud mental asociada a personas con endometriosis, de acuerdo a nivel de atención, se recomienda derivar a la especialidad.
- ➔ El anexo 7 presenta una tabla comparativa con los pros, los contras y el grado de recomendación de los distintos fármacos para el manejo de la endometriosis.

## CAPÍTULO IX: MANEJO QUIRÚRGICO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS.

Las personas con endometriosis presentan una alta probabilidad de requerir cirugía a lo largo de su vida, por lo que es fundamental valorar la óptima utilización de este recurso cuando las estrategias de tratamiento médico han fracasado; evitando de esta forma exponer a la persona a múltiples intervenciones quirúrgicas.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico van a depender de cada caso en particular, pero se pueden resumir en: alivio de los síntomas, disminución de la inflamación peritoneal, liberación de adherencias tubo-ováricas, restauración de la anatomía normal y recuperación de la fertilidad (tanto espontánea como secundaria a tratamientos de reproducción asistida<sup>176</sup>). Las indicaciones quirúrgicas en personas con endometriosis se presentan en la tabla 9.1.

**Tabla 9.1: Indicaciones de tratamiento quirúrgico en personas con endometriosis.**

| Indicaciones de tratamiento quirúrgico en personas con endometriosis  |
|---|
| Indicaciones de tratamiento quirúrgico en personas con endometriosis  |
| Fracaso de respuesta a tratamiento médico.  |
| Insuficiente adherencia al tratamiento médico (p ej: paridad cumplida, reacciones adversas o contraindicaciones de manejo hormonal - culturales., etc.) |
| Enfermedad progresiva.  |
| Diagnóstico diferencial con neoplasia.  |
| Compromiso de órganos vecinos: tracto genitourinario, vías nerviosas, oclusión intestinal, etc.   |
| Patología concomitante . (p ej: miomas, hidrosalpinx, adenomiosis, etc.).   |
| Deseos reproductivos.   |

*Fuente: Elaboración Dr. Scarella- Dr. Miranda.*

## 9.1 CONCEPTOS GENERALES DE LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS POR DOLOR.

Existe evidencia que el tratamiento quirúrgico de la endometriosis conduce a una mejoría de los síntomas del dolor pélvico; su objetivo es citoreducir la cantidad de implantes mediante escisión y/o ablación. Para los aspectos quirúrgicos en reproducción ver capítulo X.

Existe consenso que el tratamiento quirúrgico debe realizarse mediante laparoscopia, tomando ventaja de la magnificación de la imagen, la mayor capacidad de identificación de las lesiones endometriósicas, la mejor capacidad de disección retroperitoneal, la evaluación completa de la cavidad abdominopelviana y las conocidas ventajas de la mínima invasión (menor riesgo de sangrado, infección, trombosis y muerte y, un menor tiempo de recuperación). Los mejores resultados del tratamiento quirúrgico se obtienen equilibrando la extensión en la resección de la enfermedad, con una adecuada preservación de la funcionalidad de los órganos pélvicos.

Cuando la paciente no desea fertilidad actual ni futura, la cirugía radical o definitiva-- la resección completa de la endometriosis (recto vaginal, ovárica, vésico uterina, e intestinal) y la extirpación del útero y/o los ovarios-- ha demostrado tener muy buen resultado en términos de dolor y tasa de recurrencia. Más aún, en pacientes con paridad cumplida y patología uterina asociada como miomas uterinos y/o adenomiosis, la histerectomía total permite controlar eficientemente el sangrado menstrual cíclico normal y los casos de sangrado uterino anormal.

Por el contrario, en pacientes en con deseo de fertilidad actual o futura la cirugía conservadora de útero y/o anexos permite una recuperación quirúrgica más acelerada y, resulta fundamental para la preservación de la función hormonal y reproductiva. No obstante, los ensayos clínicos randomizados (ECR)<sup>216 218</sup> y una la revisión sistemática de la literatura (RSL), respaldan la información que esta alternativa puede asociarse a un incremento en la recurrencia del dolor y una mayor tasa de reintervención

Múltiples sociedades científicas ginecológicas recomiendan que este tipo de pacientes sean manejadas en unidades especializadas de tipo multidisciplinario con el propósito de reducir el riesgo de complicaciones, reintervenciones y, de cirugías insuficientes o excesivas. La implementación de programas de especialización puede contribuir significativamente en lograr estos objetivos. En este contexto, se recomienda la incorporación de equipos profesionales multidisciplinarios de especialistas en cirugía ginecológica laparoscópica, urología y coloproctología, que tengan competencias avanzadas en el abordaje anatómico quirúrgico retroperitoneal laparoscópico<sup>222 225 226 228</sup>.

## 9.2. EVALUACIÓN PREOPERATORIA

### 9.2.1. Consentimiento/ asentimiento informado

El consentimiento/asentimiento informado es fundamental en el manejo preoperatorio, por lo que el/la médico/a especialista debe orientar a la persona que tiene esta patología, poniendo énfasis en lo siguiente:

- El alcance de la cirugía a realizar.

- Las potenciales complicaciones.
- Los pros y contras del tratamiento propuesto.
- Los efectos secundarios a corto y largo plazo.
- Las implicancias reproductivas.
- Los riesgos de recurrencia.
- Los costos económicos asociados a la cirugía.
- La necesidad de reintervención futura (por ejemplo, si se planea una ileostomía o una colostomía).

El uso de folletos y recursos en línea basados en evidencia son elementos gravitantes que permiten una correcta información a los pacientes y sus familiares<sup>176</sup>.

### 9.2.2. Planificación preoperatoria

El preoperatorio también es gravitante para realizar una adecuada conformación del equipo quirúrgico. El/la ginecólogo/a especialista en endometriosis, debe actuar como líder, ya que su comprensión de la enfermedad y las necesidades de las personas son fundamentales para la planificación operatoria. Dicho plan de atención debe considerar el apoyo complementario de otras disciplinas y el equipo debe estar informado con suficiente antelación para planificar el procedimiento y organizar su tiempo de manera adecuada.

Los principios generales de la cirugía de la endometriosis aceptados internacionalmente, se basan en la aplicación de una estrategia general y luego específica descrita en las diferentes revisiones, siempre manteniendo el concepto de citorreducción y preservación de la funcionalidad pelviana.

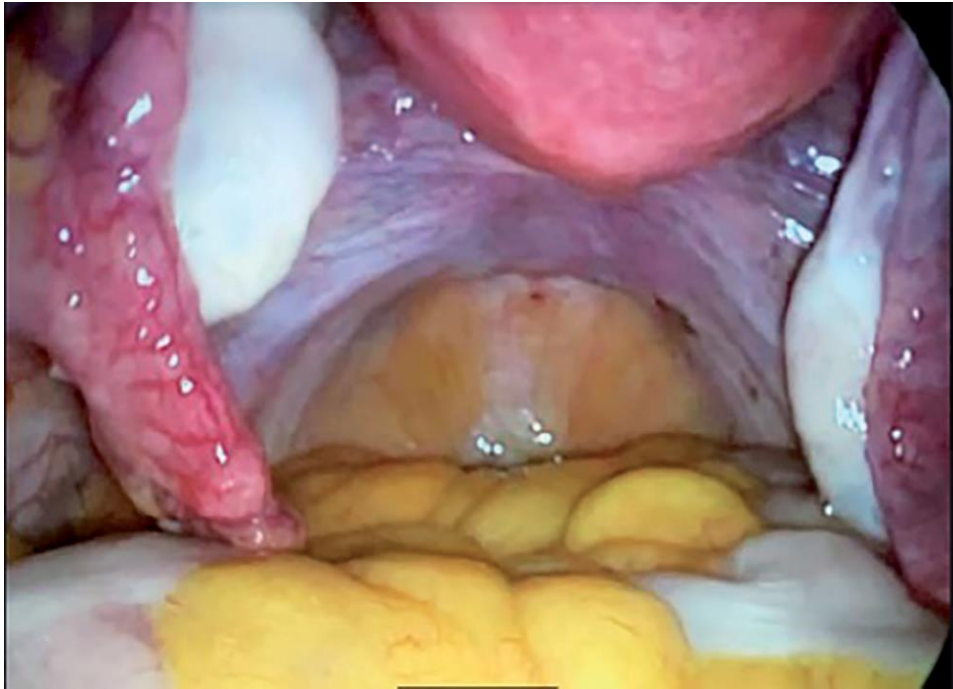
### 9.2.3. Manejo quirúrgico

Por motivos prácticos, hemos dividido la endometriosis pelviana en 3 tipos, según la complejidad de la cirugía requerida para su tratamiento. La estrategia específica consiste en el plan quirúrgico requerido según el órgano comprometido por las lesiones y la localización de las mismas:

#### 1. Endometriosis peritoneal- superficial.

Las lesiones peritoneales superficiales son aquellas que infiltran el peritoneo en menos de 5 mm de profundidad. El tratamiento escisional y la ablación de las lesiones son consideradas opciones válidas.

Figura N° 9.1: Endometriosis peritoneal-superficial.



*Gentileza Dr. Scarella- Dr. Miranda*

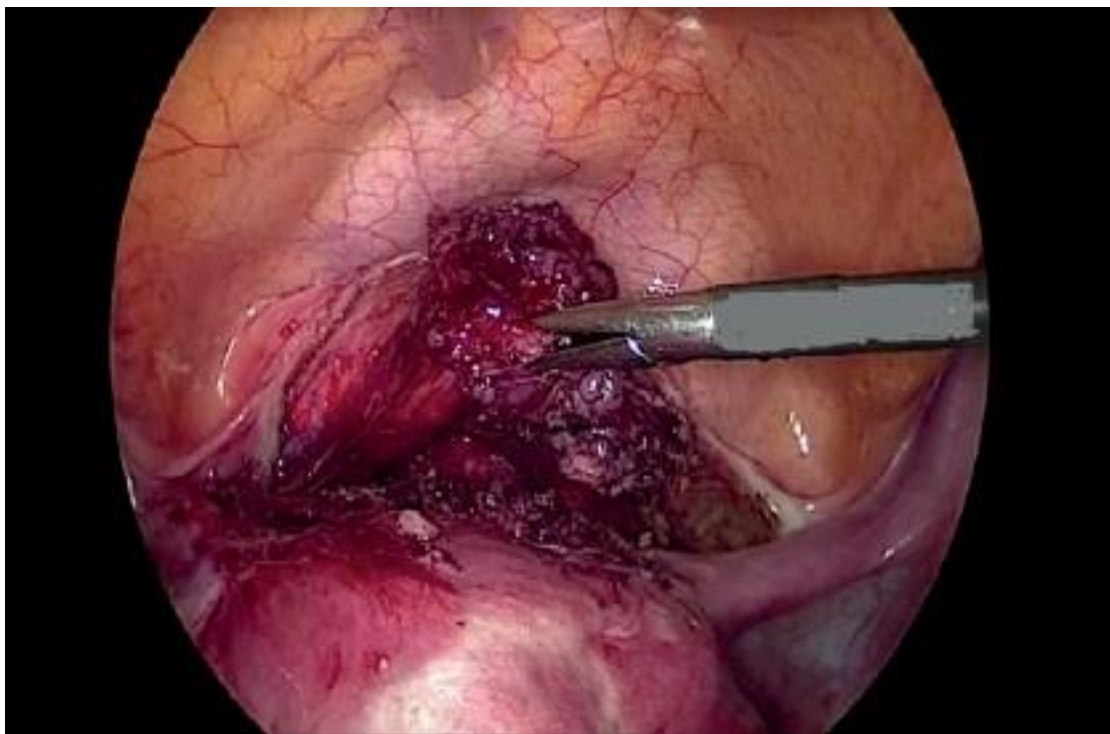
La resección de las lesiones permiten el diagnóstico histopatológico y un mejor control de los síntomas. Sin embargo, la decisión de cual técnica aplicar debe tomarse en función de la preferencia y experiencia del cirujano y, la profundidad y la ubicación de las lesiones<sup>223 224</sup>. Es relevante aprovechar esta instancia quirúrgica para explorar, diagnosticar y eventualmente tratar la endometriosis profunda oculta que puede ser difícil diferenciar de la endometriosis superficial.

## 2. Endometriosis profunda infiltrante:

La endometriosis profunda es aquella que infiltra el peritoneo en más de 5 mm y habitualmente compromete órganos pélvicos vecinos al útero, acompañándose de distorsión anatómica severa por las múltiples adherencias firmes generadas por la enfermedad<sup>221</sup>. Esta cirugía es compleja y requiere competencias laparoscópicas avanzadas y de la participación de equipos multidisciplinarios. El objetivo de la cirugía es la escisión de los implantes (citorreducción), balanceando radicalidad y funcionalidad de los órganos comprometidos.

**2.1 Compartimiento anterior:** En el compartimiento anterior de la pelvis, en lesiones del domo vesical o en relación a la cicatriz de la cesárea, corresponde la resección quirúrgica completa realizada por un especialista en cirugía ginecológica laparoscópica, incluyendo la cistorrafía<sup>176</sup>.

Figura 9.2: Nódulo vesical.



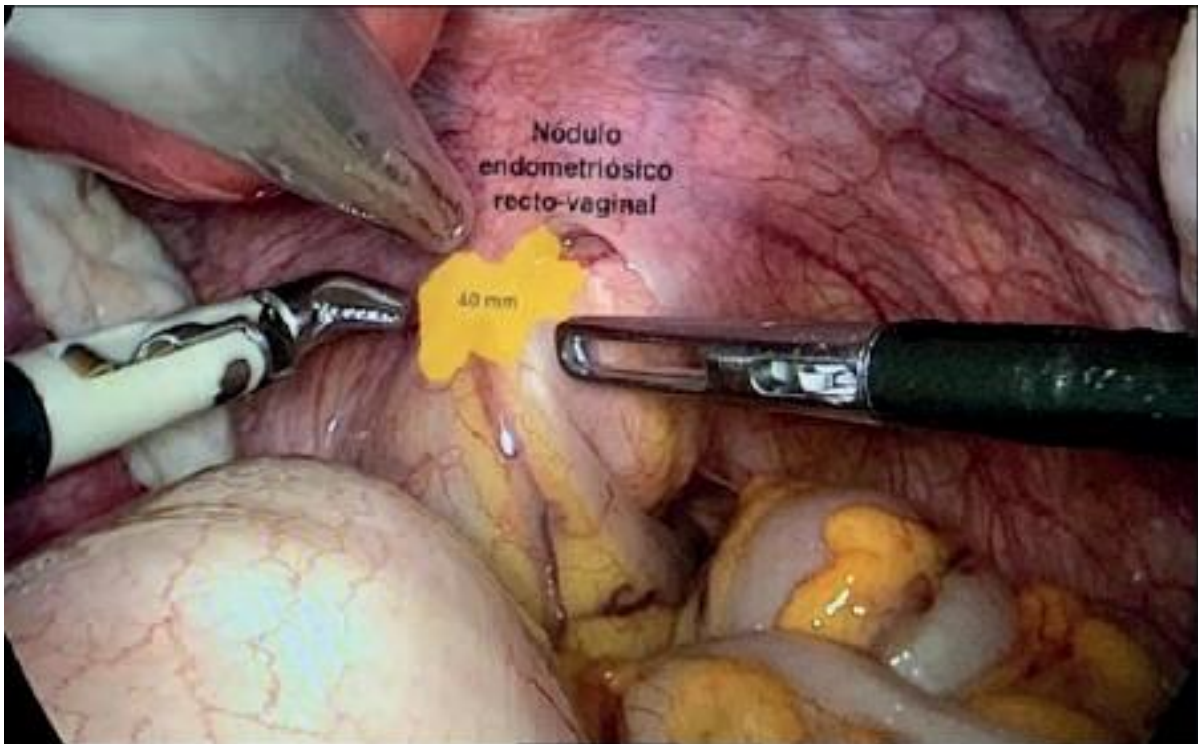
Gentileza Dr. Scarella- Dr. Miranda

En el caso de lesiones cercanas a los meatos ureterales o que comprometen el trigono vesical, la instalación de catéteres ureterales es recomendable para evitar lesionar o acodar los uréteres durante la cistografía<sup>176 233 234</sup>. En estos casos, es recomendable la participación del especialista en urología.

**2.2 Compartimento posterior:** En el compartimento posterior puede haber compromiso de diferentes órganos pelvianos. Su resección quirúrgica es especialmente compleja; en ella podemos esperar el mayor número de complicaciones y secuelas funcionales<sup>176 222 233 234</sup>.

La cirugía en estos casos puede incluir resección de ligamentos uterosacos, colectomía parcial, cirugía ureteral (ureterolisis, resección ureteral con anastomosis terminoterminal y reimplante ureteral) y resección de endometriosis rectal según la extensión en profundidad de la enfermedad (shaving rectal, resección discoidea y resección segmentaria con anastomosis terminoterminal<sup>176 231 235</sup>).

Figura 9.3: Nódulo endometriósico recto-vaginal



*Gentileza Dr. Scarella- Dr. Miranda*

En estos casos, la disponibilidad de un equipo multidisciplinario es mandatoria y el rol del especialista en cirugía ginecológica laparoscópica es fundamental por su conocimiento específico de esta patología<sup>176 231 235</sup>.

En términos generales, se recomienda:

1. Colpextomía en los casos de compromiso vaginal.
2. Ureterolisis sistemática en los casos que la lesión comprometa el o los ligamentos uterosacros. Se puede omitir únicamente en aquellos nódulos centrales  $\leq 2$  cms, en el cual el trayecto del uréter pelviano es fácilmente identificable lateral a la lesión<sup>176 222</sup>.
3. En endometriosis intestinal aplican tres técnicas<sup>176 222 231 235 238</sup>:
  - a. Afeitado o “shaving” rectal (separar el nódulo de la pared rectal como si se estuviera afeitando la pared).
  - b. Resección discoide.
  - c. Resección intestinal segmentaria.

Es importante mencionar que la decisión de cuál es el mejor procedimiento para tratar la endometriosis intestinal en términos de alivio sintomático y secuelas funcionales es motivo de controversia. La decisión debe hacerse caso a caso, idealmente en el preoperatorio, considerando variables



como el tamaño, número de lesiones, grado de estenosis, profundidad de la lesión y ubicación anatómica (ver anexo 8)<sup>176 222 231 232 235 236 237</sup>. En general, se recomienda privilegiar las alternativas de tratamiento menos invasivas que permitan una tasa baja de recurrencia y complicaciones.

### 3. Endometriosis ovárica:

El quiste endometriósico del ovario o endometrioma ovárico, también conocido como “quiste de chocolate”, es una forma de endometriosis localizada dentro del ovario . Su presencia es altamente indicadora de compromiso severo por endometriosis profunda y afectación de la reserva ovárica.

Figura 9.4: Endometrioma ovárico derecho



Gentileza Dr. Scarella- Dr. Miranda

Los objetivos principales del tratamiento quirúrgico son: manejo del dolor, mejorar la fecundidad natural o través de tratamientos de reproducción asistida y disminuir el riesgo de recurrencia.

Existen diferentes técnicas quirúrgicas disponibles. Las principales son: el drenaje, la quistectomía y la ablación de la pseudocápsula, cuya utilización incluso puede ser combinada.

Figura 9.5: Quistectomía Ovárica.



*Gentileza Dr. Scarella- Dr. Miranda*

Varios estudios clínicos aleatorios indican que, respecto al drenaje y la ablación, la quistectomía laparoscópica ofrece los mejores resultados en relación a la tasa acumulada de embarazo (37,4% - 50%), mayor alivio del dolor (18,4%) y menor recurrencia (6,4%). Con todo, cualquier técnica que sea utilizada debe ser realizada por un cirujano experto, ya que está demostrado que a mayor experiencia quirúrgica menor daño ovárico<sup>176 243</sup>.

Dado el impacto de la endometriosis ovárica y la cirugía sobre la reserva ovárica, es fundamental reducir al mínimo las intervenciones sobre el ovario afectado, idealmente circunscribiéndola a una única cirugía. En ese contexto, las indicaciones de cirugía deben ser individualizadas según la edad de la paciente, los síntomas (principalmente el dolor), las imágenes ecográficas típicas o atípicas (dolor), la sospecha de neoplasia oculta, el tamaño del endometrioma y, la existencia de una cirugía previa por endometrioma o infertilidad.

Debido a lo complejo de la decisión, se sugiere discutir cada caso en un comité entre las unidades de Cirugía Mínimamente Invasiva y de Medicina Reproductiva, para ponderar la necesidad de tratamiento de reproducción asistida previo a la cirugía. De igual manera, puede ser utilizado el puntaje multiparamétrico para la indicación de cirugía de endometrioma, presentado a continuación en la tabla 9.2 (MISE SCORE ).

Por esta razón, se sugiere la creación de comités de Cirugías mínimamente invasivas en los centros asistenciales que cuenten con la capacidad técnica y administrativa para resolver esta patología.

Tabla 9.2: Puntaje multiparamétrico para la indicación de cirugía de endometrioma.

| Fármaco                    | Dosis          |              |              |
|----------------------------|----------------|--------------|--------------|
| Tamaño (CMS)               | <3             | 3-5          | >5           |
| Tasa de crecimiento        | ≤ 1 cm/6 meses | >1cm/6 meses |              |
| Dolor                      | Sin dolor      | Moderado     | Severo (A)   |
| Infertilidad               | Ausente        |              | Presente (B) |
| Hallazgos ecográficos      | Típico         |              | Atípico      |
| Antecedentes de cáncer (C) | No             | Si           |              |
| Recurrencia                | No             | Si           |              |
| Edad                       | < ó = 40 años  | >40 años     |              |

Fuente: Adaptación de Reprinted from Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and Young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:2157-70.

De acuerdo al puntaje obtenido en la tabla anterior, se sugieren las siguientes conductas:

| Puntaje Obtenido                | Conducta                            |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| Si puntaje es < ó = 2           | Seguimiento                         |
| Si puntaje es > ó = 3           | Cirugía                             |
| Si el puntaje es 3 con 2(A)+1   | Manejo con tratamiento médico       |
| Si el puntaje es 3 con 2(B)+1   | Unidad de medicina reproductiva FIV |
| (C) historia de cáncer de Mamas | Consultoría genética                |

Fuente: Adaptado de Muzii et al. *Management of Endometrioma. Semin reproduc Med.* January 2017; 35 (1): 25-30.

## CONCLUSIONES

- ➔ El abordaje psicosocial de las personas con endometriosis es complejo.
- ➔ La cirugía es una herramienta complementaria y efectiva de tratamiento.
- ➔ Se debe valorar la utilización de la cirugía en el momento adecuado y evitar las múltiples cirugías.
- ➔ El tratamiento quirúrgico de la endometriosis debe estar reservado a unidades especializadas, constituidas idealmente por equipos multidisciplinarios integrados por especialistas en cirugía ginecológica laparoscópica, coloproctología y urología, entrenados en esta enfermedad. De esta forma, se debe lograr el objetivo de maximizar los resultados terapéuticos, minimizar las complicaciones y disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.
- ➔ El líder del equipo quirúrgico debe ser un especialista en ginecología, con competencias en el manejo de la endometriosis y familiarizado con las técnicas de cirugía laparoscópica avanzada, el cual debe procurar balancear la radicalidad versus funcionalidad.
- ➔ Se debe realizar la consejería y educación pertinente a las personas y su familia, que se encuentren con esta enfermedad.
- ➔ Para el tratamiento quirúrgico de la endometriosis ovárica, se recomienda la evaluación por parte de un comité (Unidad de cirugía Mínimamente Invasiva y la Unidad Medicina Reproductiva).

## CAPÍTULO X: MANEJO CLÍNICO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS Y DESEO REPRODUCTIVO

Los estudios epidemiológicos demuestran una fuerte asociación entre infertilidad y endometriosis. Un 25%-50% de las personas infértiles tienen endometriosis y un 30%-50% de las personas con endometriosis tiene infertilidad .

Si bien la relación causal entre endometriosis e infertilidad no ha sido claramente establecida, se postula que la endometriosis puede causar infertilidad por:

- Alteraciones anatómicas que pueden afectar la función tubárica.
- La inflamación crónica de la pelvis que puede afectar la calidad ovocitaria, el proceso de fertilización y la función tubárica.
- Una menor exposición a la relación sexual por dolor o por el uso de terapia anticonceptiva.
- Patología pélvica concomitante como miomas, pólipos y adenomiosis.
- El daño sobre la reserva ovárica como consecuencia iatrogénica de la cirugía, en particular para personas operadas de quistes endometriósicos bilaterales.

La endometriosis se presenta normalmente en personas en edad reproductiva y, por ende, toda persona en este grupo etario con esta dolencia debe tratarse de forma integral: teniendo en cuenta el dolor, los resultados de la evaluación de la reserva ovárica, los deseos reproductivos actuales y futuros y, la presencia de infertilidad<sup>236 245</sup>.

El manejo óptimo que sugerimos plantea que toda persona con endometriosis y el deseos de fertilidad actuales o futuros, sea derivada para evaluación y tratamiento a la Unidad de Medicina Reproductiva (UMR), integrada por un equipo multidisciplinario que, además de un ginecólogo sub especialista en Reproducción Humana, podrá incluir a especialistas en imagenología, ginecología, cirugía ginecológica especializada en endometriosis, urología, cirugía gastrointestinal, especialistas en dolor y psicólogos.

Es relevante aclarar que las personas con endometriosis sin infertilidad presentan una alta tasa de embarazos espontáneos. Por lo tanto, las alternativas terapéuticas acá señaladas no se deben aplicar necesariamente.

### 10.1. MANEJO MÉDICO

Todas las formas de tratamiento hormonal son efectivos sobre el dolor y reducen el riesgo de recurrencia de los síntomas después de la cirugía . Con todo, estos agentes tienen un efecto anticonceptivo bloqueando la función ovárica y, por lo tanto, impidiendo el embarazo. La evidencia

científica demuestra que los tratamientos médicos no están indicados para la infertilidad asociada con la endometriosis, ya sea como opción única o después de la cirugía.

## 10.2. MANEJO QUIRÚRGICO

Dada la relación entre la endometriosis y la infertilidad, podría concluirse que es inherente a la extirpación quirúrgica la mejora de los parámetros reproductivos. Por décadas esta máxima ha sido un pilar para el manejo de la endometriosis en personas con deseos reproductivos; no obstante, en los últimos años se ha puesto en entredicho debido a la moderada efectividad de la cirugía, los costos, los riesgos asociados y el avance de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

Evidencia científica reciente demuestra que:

- La laparoscópica quirúrgica aumenta la tasa de embarazo en comparación con la laparoscopia diagnóstica (OR 1,89; IC del 95%: 1,25 a 2,86) .
- La laparoscopia quirúrgica aumenta la tasa de embarazo en comparación con el placebo (OR 1,63; IC del 95%: 1,13 a 2,35) .
- La laparoscopia quirúrgica aumenta la tasa de nacidos vivos (riesgo relativo [RR] 1,52; IC del 95%: 1,26 a 1,84) .
- La tasa de embarazo se maximiza en los 6-18 meses post operatorios<sup>251</sup>.

El efecto de la cirugía sobre la fertilidad en pacientes con endometriosis es variable en cuanto a la fuerza de evidencia, el número de publicaciones y los resultados de los mismos. A continuación, se estratificarán los resultados según el subtipo de endometriosis:

- Endometriosis superficial: una reciente revisión sistemática de la literatura mostró con evidencia moderada, un beneficio estadísticamente significativo sobre la posibilidad del embarazo natural tras la cirugía (OR 1,89; [IC] del 95%: 1,25-2,86)<sup>250</sup>. Sin embargo, el beneficio absoluto es discreto al requerir 8-16 cirugías para lograr un nacido vivo. Además, la laparoscopia es un procedimiento costoso y potencialmente riesgoso comparado a las TRA, por lo que su uso debe ser juicioso y clínicamente equilibrado. En este contexto, no se recomienda la laparoscopia diagnóstica en el estudio general de diagnóstico de infertilidad<sup>236</sup>, pero sí está avalado realizar una laparoscopia en personas infértiles con otras indicaciones, como el dolor pélvico o presencia de patología anexial.
- Endometriosis ovárica (endometrioma): no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que compararan los resultados de fertilidad después de la cirugía para la endometriosis ovárica en comparación con el tratamiento expectante. Evidencia de calidad metodológica inferior informó una tasa de embarazo 43.8-50% tras 12-18 meses post cirugía<sup>249</sup> .

En relación a la técnica quirúrgica, se debe preferir la quistectomía en comparación con la coagulación, ya que mejora las tasas de embarazo (OR 5,21; IC del

95%: 2.04 a 13.29), reduce la recurrencia (OR 0,41; IC95% 0.18 a 0.93) y el requerimiento de nueva cirugía (OR 0,21; IC95% 0.05 a 0.79). No obstante, la cirugía de los endometriomas puede reducir la reserva ovárica por daño sobre del parénquima ovárico circundante, posiblemente afectando la fertilidad futura . En este contexto, se sugiere ponderar la necesidad de cirugía por un equipo especializado y multidisciplinario, particularmente si los endometriomas son grandes, recurrentes, bilaterales o si la reserva ovárica está disminuida . Estos grupos de pacientes se pueden beneficiar de la realización de un TRA previo a la cirugía.

Cuando se elija el tratamiento quirúrgico, se debe privilegiar un abordaje laparoscópico por un cirujano experto en endometriosis, lo que generará menos complicaciones postoperatorias, menor dolor postoperatorio, una estancia hospitalaria más corta y menor costo que la laparotomía<sup>156</sup>.

- Endometriosis profunda: no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que comparen los resultados de fertilidad después de la cirugía para la endometriosis profunda. Una revisión sistemática de la literatura informó una tasa de embarazo aproximada de 40% a los 12-18 meses post cirugía<sup>249</sup>. Para pacientes con endometriosis profunda con compromiso intestinal, se reportan tasas de embarazo entre 23% a 57% . Sin embargo, estos estudios probablemente sobreestiman los resultados acá descritos<sup>249</sup> .

La escisión radical de la endometriosis rectovaginal es casi siempre un procedimiento laborioso que implica adhesiolisis extensa, apertura vaginal sistemática, desperitonealización pélvica amplia y habitualmente intervención sobre el tracto gastrointestinal. Debido a que es una condición benigna, la decisión de someterse a una cirugía debe tener en cuenta: los síntomas, el riesgo de recurrencia y la morbilidad intraoperatoria y postoperatoria.

### 10.3. REPRODUCCIÓN MEDICAMENTE ASISTIDA

Como hemos descrito, las personas con endometriosis se enfrentan a dos situaciones que las aquejan: el dolor y la infertilidad. Cuando el deseo de gestar es lo que prima, debemos conocer cuál es la mejor terapia disponible para un embarazo exitoso y que el recién nacido pueda gozar su máximo potencial de salud.

Los tratamientos de Reproducción Médicamente Asistida (RMA), se dividirán en RMA de “baja complejidad” (inseminación intrauterina -IIU-) y RMA de “alta complejidad” (conocidas internacionalmente como Técnicas de Reproducción Asistida -TRA-) dentro de las que incluiremos la fertilización in vitro (FIV) y la vitrificación de ovocitos.

#### 10.3.1. Inseminación intrauterina

El uso de la IIU en personas con endometriosis es discutible desde la perspectiva de la plausibilidad biológica, al no influir en los principales factores por los que la endometriosis afecta la fertilidad. Más aún, existen pocos estudios en la literatura que evalúen la eficacia de la IIU en personas con endometriosis. Algunos estudios controlados han mostrado una mayor tasa de recién nacidos en

personas con endometriosis con IIU, comparado con el manejo expectante. A pesar que el nivel de evidencia que lo sustenta es bajo, en personas infértiles con endometriosis en estadios iniciales se puede realizar la IIU con estimulación ovárica (previo estudio acabado de la pareja infértil y siempre descartado el factor tubo peritoneal severo <sup>245</sup>).

### 10.3.2. Fertilización in vitro

En la FIV, a diferencia del tratamiento anterior, existe una fuerte razón biológica para apoyar su uso en las personas con endometriosis, ya que esta TRA puede superar la mayoría de los efectos perjudiciales de la enfermedad sobre la fertilidad<sup>260</sup>. Sin embargo, a la fecha, no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado la eficacia de la FIV en personas con endometriosis en relación al manejo expectante, aun cuando, si hay evidencia que al someter a personas con endometriosis a TRA -comparado con otras causas de infertilidad-, se demuestran tasas de embarazo semejantes o levemente más bajas .

A pesar que la endometriosis puede afectar los resultados de la FIV, esta TRA maximiza la fecundabilidad (embarazo por mes), estando especialmente recomendado en pacientes con baja reserva ovárica, edad avanzada, distorsión anatómica de la pelvis o la presencia de factor masculino concomitante<sup>245</sup>.

Dada la oferta limitada de esta prestación en la red de salud asistencial, se debe resguardar el acceso y oportunidad de acuerdo a los lineamientos ministeriales vigentes.

### 10.3.3. Cirugía previa a la fertilización in vitro

Existe evidencia con insuficiente calidad metodológica, por lo se debiera desestimar el uso de la laparoscopia como herramienta para mejorar los resultados reproductivos en pacientes con endometriosis superficial<sup>260</sup>.

En relación a la cirugía de los endometriomas, los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de la literatura revelan que no hay mejores tasas de nacidos vivos y que, sí podría haber un impacto negativo en reducir la reserva ovárica. En razón a lo anterior, no se recomienda la cirugía de la endometriosis ovárica previo a una TRA<sup>270</sup>, excepto en endometriomas de gran volumen que imposibiliten el acceso a la extracción ovocitaria<sup>245</sup>.

En relación a la cirugía de endometriosis profunda previo a una TRA, no hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan sacar conclusiones, por lo que de ofrecerse la cirugía a los pacientes, se recomienda que sea ponderada en una reunión previa de equipo multidisciplinario para evaluar los riesgos y beneficios.

El balance entre el abordaje quirúrgico y las TRA debe ser personalizado; no obstante, en términos generales la tabla 10.1 entrega directrices.



Tabla 10.1. Factores determinantes en el manejo de la persona con endometriosis y sus deseos reproductivos.

|                    | Cirugía                           | Fertilización In Vitro     |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Tipo de enfermedad | Mínima- leve - ovárica unilateral | Severa - ovárica bilateral |
| Edad de la mujer   | < 37                              | > 37                       |
| Reserva ovárica    | normal                            | alterada                   |
| Factor masculino   | normal                            | severo                     |
| Cirugía previa     | No                                | Si                         |
| Otros factores     | dolor                             | falla de RMA               |

Fuente: Elaboración Dr. Scarella- Dr. Miranda.

## 10.4. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

El avance en las técnicas no invasivas en el diagnóstico de endometriosis se ha traducido en un creciente número de mujeres jóvenes que padecen la enfermedad antes de que consideren la maternidad. Como ya mencionamos, la endometriosis puede afectar la fertilidad natural y la reserva ovárica, lo que ha empujado a las pacientes y a los operadores de salud a considerar a la endometriosis como una indicación para la utilización de técnicas de preservación de la fertilidad.

A pesar que estudios retrospectivos han demostrado valores equivalentes en la tasa de sobrevivencia post descongelación de ovocitos y de embarazos acumulativos en personas sin esta patología, aún falta completar datos sobre la efectividad y el costo/efectividad de estos procedimientos en personas con endometriosis. En ese contexto, la recomendación es que los médicos especialistas evalúen los pros y contras de este procedimiento, abarcando no solo los aspectos técnicos, sino también sociales, familiares y económicos<sup>253</sup>.

## CONCLUSIONES

- ➔ El proceso de toma de decisiones en personas infértiles con endometriosis es complejo y debe ser personalizado.
- ➔ Para una correcta toma de decisión, las personas deben estar informadas y se debe llegar a una decisión compartida con el equipo tratante.
- ➔ En el proceso de toma de decisiones hay factores que cobran especial atención, como lo son: la edad, la presencia de dolor, el compromiso de órganos vecinos, el tamaño de la enfermedad, la sospecha de potencial malignidad y de una patología concomitante
- ➔ En toda persona debe ponderarse el factor masculino u otros factores de infertilidad; donde cobra particular relevancia la reserva ovárica.
- ➔ Se sugiere ponderar la necesidad de cirugía por un equipo especializado y multidisciplinario, particularmente si los endometriomas son grandes, recurrentes, bilaterales o si la reserva ovárica está disminuida.
- ➔ Dada la oferta limitada de la FIV en la red de salud asistencial, se debe resguardar el acceso y oportunidad de acuerdo a los lineamientos ministeriales vigentes.

## CAPÍTULO XI: CÁNCER Y ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad benigna en la mayoría de los casos y no debe ser considerada como una lesión precursora de cáncer de ovario . La asociación entre endometriosis y cáncer de ovario fue descrita por Sampson hace cerca de cien años . Desde entonces, esta relación ha sido reportada en distintos estudios observacionales donde las personas con endometriosis pueden llegar a presentar cáncer de ovario con un exceso de 2 casos por 1000 pacientes en 10 años (RR 1,93; IC 95% 1,68 - 2,22) .

Las personas con endometriosis tienen un riesgo dos o tres veces mayor a desarrollar cáncer de ovario epitelial que la población sin esta patología. Los tipos histológicos involucrados son carcinoma de células claras (RR: 3,44; IC: 2,82 - 4,42) (RR 10.1; IC:5.50-16.9)]<sup>279 280</sup>, adenocarcinoma endometriode (RR: 2,33; IC 1,83 - 2,98) (RR: 4.72; IC:2.75-7.56) <sup>279 280</sup> y seroso de bajo grado<sup>279</sup> . Con todo, no hay evidencia que señale que la extirpación quirúrgica de lesiones endometriósicas prevenga un posterior desarrollo de un cáncer de ovario epitelial.

La evidencia científica ha reportado que el cáncer de ovario asociado a endometriosis podría tener un comportamiento menos agresivo con un diagnóstico precoz, presentando una mejor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El mayor riesgo está asociado principalmente en mujeres con endometriomas ováricos; no para casos de endometriosis profunda o peritoneal<sup>286</sup>.

La presencia de atipias arquitecturales en la endometriosis ha sido considerada como potencial lesión precursora para el desarrollo de cáncer de ovario denominada endometriosis asociada a malignidad (EAM); la cual presenta características como la invasión tisular, la neo-angiogénesis y la diseminación a distancia. El proceso de transformación maligna ocurre en un 0,75% de las mujeres; de las cuales, el 80% de la EAM está presente en los ovarios y un 20% en sitios extra-gonadales<sup>290</sup> . Cuando se evidencian casos originados en la pared abdominal, la histología más común es de células claras. Si bien hay pocos casos publicados en la literatura nacional e internacional, es fundamental el estudio histológico de los implantes abdominales sintomáticos o de aquellos que presenten un incremento de tamaño<sup>292</sup>. Otro cáncer asociado a la endometriosis es el de tiroides (RR: 1,39; IC 95%: 1,24 - 1,57)<sup>298</sup> y; existe una baja relación con el de mama. Existe relación entre la endometriosis y el cáncer de endometrio, cérvix o de colón <sup>286</sup>.

El uso prolongado de anticonceptivos orales se ha asociado a una eventual reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario epitelial en pacientes con endometriosis, similar al uso de anticonceptivos en pacientes sin endometriosis.

### 11.1. ¿POR QUÉ ESTAS PERSONAS PUEDEN DESARROLLAR UN CÁNCER DE OVARIO?

Los mecanismos involucrados en la génesis de un cáncer de ovario en personas con endometriosis no son del todo conocidos. Se han descrito mutaciones en los genes KRAS, TP53, PIK3CA, PTEN y ARID1A, así como inestabilidad microsatelital. Sin embargo, la relevancia o importancia de estos hallazgos es aún materia de investigación.

## 11.2. PARA TENER EN CUENTA EN EL ABORDAJE DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS

La gran mayoría de las personas con endometriosis no desarrollarán un cáncer de ovario, por lo tanto, el abordaje debe ser principalmente conservador y su manejo liderado por especialistas en endometriosis. La evaluación y participación del/la ginecólogo/a oncólogo/a se debe considerar en casos excepcionales, donde exista una importante sospecha de patología neoplásica. El estudio debe estar enfocado en personas que presenten un mayor riesgo como lo son mujeres a partir de 40 - 45 años, nulíparas y aquellas en las que exista sospecha razonable asociada a los modelos predictivos ultrasonográficos (IOTA - Simple rules - GIRADS) u otras imágenes (especialmente tumores mayores de 9 cm y con componentes sólidos) <sup>286 298</sup>.

## 11.3. RECOMENDACIONES EN PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS

1. No se recomienda un tamizaje para cáncer de ovario con CA 125 o ecografía TV; ya que no permite un diagnóstico precoz, aumenta las complicaciones asociadas a las intervenciones quirúrgicas y aumenta el riesgo de menopausia precoz.
2. Se recomienda un tamizaje habitual de cáncer de cérvix.
3. Se recomienda un tamizaje habitual de cáncer de mama.

## CONCLUSIONES

- ➔ A pesar de la asociación epidemiológica descrita, la gran mayoría de las personas con endometriosis no desarrollarán un cáncer de ovario.
- ➔ La cirugía con criterios oncológicos puede determinar daños de magnitud variable, además de repercutir en la fertilidad futura.
- ➔ Frente a la sospecha diagnóstica o certeza de cáncer de ovario preoperatorio, el manejo debe definirse a través de un comité oncológico según protocolo GES. En personas en edad fértil, previa a la decisión quirúrgica, es de alta relevancia realizar una interconsulta a la unidad de medicina reproductiva.

## CAPÍTULO XII: SEGUIMIENTO DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS

En términos generales, es importante elaborar planes de seguimiento para garantizar una asistencia de salud de calidad y la continuidad en los cuidados, basado en una metodología científica y sistematizada. En este contexto, el plan de seguimiento en las personas con endometriosis debe centrar la atención en sus necesidades, respetando e incluyendo sus preferencias y valores. Se debe velar por la autonomía de las personas con endometriosis, involucrarlas en su cuidado y en el control de su enfermedad, estableciendo objetivos realistas y personalizados .

El seguimiento, al tratarse de un proceso crónico, tiene como objetivo principal ayudar a las personas con endometriosis a adaptarse a la enfermedad e instruir las para el autocuidado, evaluar la recurrencia y/o progresión de la enfermedad, ponderar la necesidad de cambios en la estrategia terapéutica y cómo esto afectaría su calidad de vida.

### 12.1. CALIDAD DE VIDA.

La endometriosis interfiere directamente en la calidad de vida de las personas a través de su sintomatología, por otro lado, los tratamientos médicos y quirúrgicos presentan secuelas y repercusiones económicas. Diferentes autores recomiendan usar escalas de medición de la calidad de vida, ya que son útiles para evaluar la eficacia terapéutica. Existe una serie de instrumentos y medidas para valorar la carga de la enfermedad sobre la calidad de vida, dentro de las cuales se encuentran:

- **Genéricas:**

- (a) SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36): Es un instrumento multidimensional que ha demostrado buena sensibilidad para detectar los cambios que una enfermedad puede generar en la calidad de vida de las personas.
- (b) SF-12 (Medical Outcome Study Short Form-12): Es una simplificación de la escala anterior.

- **Específicas<sup>149 150</sup> :**

- (a) EHP-30 (Endometriosis Health Profile-30): Mide de manera global las consecuencias que produce el dolor en las siguientes dimensiones: movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor-malestar, ansiedad-depresión.
- (b) EHP-5 (Endometriosis Health Profile-5): Es una simplificación de la escala anterior.

Los cuestionarios de calidad de vida genéricos están ampliamente validados a nivel internacional y como su propio nombre indica, sirven para medir la calidad de vida sobre la base de la enfermedad crónica, su evolución, el tratamiento u otras actividades. Por su parte, las escalas específicas para mujeres con endometriosis sirven para conocer la evolución de la calidad de vida con el tratamiento, por lo que se sugiere que sean aplicados pre y post tratamiento.

En atención a lo anterior, el MINSAL sugiere el uso de la escala SF-12 (genéricas) y EHP-5 (específica) para medir la calidad de vida de las personas con endometriosis, no obstante, a la fecha estas escalas aún no han sido validadas en Chile y solo se pueden utilizar como referencia, mientras se realicen los procesos de validación en nuestra población.

## 12.2. SEGUIMIENTO DE PERSONAS CON TRATAMIENTO MÉDICO

No existe consenso en la literatura respecto a los intervalos de seguimiento, por lo que habitualmente las recomendaciones son generales y adaptadas a las realidades locales. Se sugiere planificar las visitas de seguimiento de manera que sean periódicas, pero modificables ante la agudización de los síntomas. Esta planificación debe incorporar las necesidades y preferencias de la persona. El seguimiento se realizará en la atención primaria o secundaria de acuerdo al estadio de la enfermedad (ver capítulo XIV). En cualquiera de los casos, en todo control se debe incorporar:

- La evaluación clínica de los síntomas, en forma sistemática y utilizando herramientas como la Escala Visual Análoga (EVA.). Debe incluir al menos los siguientes síntomas: (a) dismenorrea; (b) dispareunia; (c) disquecia; (d) dolor pélvico intermenstrual.
- La presencia de efectos secundarios de la medicación en curso.
- La presencia de alteraciones en el estado de ánimo (principalmente depresión y ansiedad).
- La evaluación del estatus reproductivo actual y futuro.

En este contexto, el seguimiento debe incorporar 2 principios no excluyentes a considerar:

**1. Mantenimiento y/o recuperación de la fertilidad:** En el seguimiento es vital la evaluación y consejería reproductiva, pudiendo diferenciarse 2 grupos:

| Estado  | Sugerencia de manejo  |
|---|---|
| Deseo fertilidad actual   | El profesional a cargo deriva a la UMR al completar 6 meses de exposición al embarazo (en vez de los 12 meses habituales).  |
| Deseo de fertilidad futura  | El seguimiento de los síntomas, la extensión de la enfermedad y la medición seriada del conteo de folículos antrales y de la hormona antimülleriana, son elementos gravitantes para la adecuada consejería de este grupo de pacientes con una potencial alteración reproductiva. En casos seleccionados, se debe derivar a una UMR para consejería especializada, particularmente en pacientes mayores de 35 años y /o con test de reserva ovárica alterados. |
| En todas las personas con endometriosis ovárica, independiente del deseo de fertilidad, el seguimiento es fundamental dado el potencial daño de la endometriosis a la reserva ovárica, más aún cuando es bilateral. Estos casos deben ser evaluados por la UMR para consejería respecto a la preservación de la fertilidad, idealmente antes de la cirugía <sup>308 309</sup> . |   |

*Fuente:* Adaptado de Muzii et al. *Management of Endometrioma. Semin reproduc Med. January 2017; 35 (1): 25-30.*

- 2. Manejo de las lesiones anatómicas y el dolor:** el objetivo es limitar la progresión, reducir las intervenciones y practicarlas juiciosamente. Para ello, es fundamental el balance entre el manejo médico, las terapias complementarias y la cirugía, evaluando en forma personalizada los síntomas, la extensión de las lesiones encontradas y los deseos actuales y futuros de paridad. En este contexto, se propone el seguimiento clínico cada 6-12 meses, en el cual la persona deberá idealmente contar con una evaluación imagenológica con el fin de determinar la progresión/recurrencia/persistencia de la endometriosis.

En pacientes con diagnóstico previo de endometriosis y que se encuentren cursando un embarazo o en un estado menopáusico, se suelen encontrar ciertas similitudes, principalmente en la disminución de la sintomatología (algia pélvica) y el enlentecimiento en el avance o estancamiento de la enfermedad, respectivamente. En particular, se precisa señalar:

- En pacientes con endometriosis y cursando un embarazo, el efecto de la progesterona genera la decidualización del tejido endometriósico, lo que se traduce habitualmente en una mejoría en el algia pélvica y un estancamiento de la enfermedad. Son infrecuentes los casos en que se produce un aumento en el tamaño de los endometriomas o de la sintomatología relacionada, por lo que la recomendación es mantener la frecuencia normal del control obstétrico, idealmente complementando el control prenatal con la evaluación imagenológica de la endometriosis.

- Al comenzar la menopausia, la persona con endometriosis disminuye su sintomatología dolorosa de forma importante. Sin embargo, puede aparecer sintomatología vasomotora que requiera una terapia de sustitución hormonal con estrógeno-progesterona o tibolona. Estas pacientes deben tener un seguimiento más estrecho ya que el dolor pélvico puede recidivar. En aquellas pacientes con menopausia quirúrgica, la recomendación es el manejo con terapia de sustitución hormonal según la normativa vigente, la que se extiende habitualmente hasta los 50 años. No existe consenso en cuanto a la frecuencia en el seguimiento en este grupo de pacientes, por lo que se sugiere controlar con ecografía transvaginal anual (en los primeros años) y cuando presente sintomatología o progresión de la enfermedad .

### 12.3. SEGUIMIENTO DE PERSONAS CON TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El seguimiento de las personas con endometriosis operadas es fundamentalmente clínico y debe realizarse post cirugía a los 3, 6 y 12 meses. Las imágenes se solicitan sólo en el caso de una sospecha de complicación post operatoria o de compromiso de órganos vecinos (por ejemplo, estenosis ureteral), esto debido a la dificultad de diferenciar entre el tejido fibrótico y el tejido endometriósico propiamente tal. Es importante recordar que los mejores resultados reproductivos se observan los primeros 6 a 12 meses post cirugía. Si la persona no desea embarazo, es importante el tratamiento médico complementario para disminuir el riesgo de recidiva<sup>180</sup>.

## CONCLUSIONES

- ➔ En la literatura científica, la información publicada sobre aspectos relacionados con la organización de la atención de salud para la persona con endometriosis, es muy escasa. La mayoría de las guías clínicas internacionales de endometriosis coinciden en:
- ➔ La importancia de informar y empoderar a las personas respecto a la enfermedad, calmar la ansiedad y explicar que, en la mayoría de los casos, es factible llevar una vida plena a pesar de esta patología.
- ➔ Ante el diagnóstico y su consiguiente tratamiento médico, el seguimiento debe ser entre 6-12 meses si la sintomatología es leve o moderada.
- ➔ En caso de refractariedad al tratamiento médico, endometriosis ovárica y/o profunda, debiese derivarse al centro terciario (ver capítulo XIV).
- ➔ El seguimiento de las personas con endometriosis operadas es fundamentalmente clínico y debe realizarse post cirugía a los 3, 6 y 12 meses.



## CAPÍTULO XIII: TERAPIAS COADYUVANTES PARA EL MANEJO DE ENDOMETRIOSIS

### 13.1. MECANISMOS DE DOLOR EN LA ENDOMETRIOSIS

Se estima que un 20% a 28% de las personas sometidas a cirugía de endometriosis no tiene alivio del dolor. Además, existe disparidad entre el grado de endometriosis y el dolor, que puede retornar dentro de los 12 meses posteriores a la cirugía de remoción de los implantes, aún en ausencia de reaparición de éstos. Lo anterior sugiere una fisiopatología compleja, que no puede ser explicada solamente por la lesión endometriósica.

A nivel fisiopatológico los implantes de endometriosis están rodeados de fibras nerviosas sensitivas y simpáticas. Estos implantes inician procesos de sensibilización modulados por estradiol, citoquinas y otros inmunomoduladores, lo que produce cambios en el líquido peritoneal, que a su vez activan la sensibilización de los nociceptores periféricos. Estos cambios incluyen neuroangiogénesis y desregulación del sistema nervioso autónomo (disminución de fibras del sistema nervioso simpático, neuroinflamación, sensibilización periférica y desregulación del sistema inmune). A nivel medular ocurren fenómenos de sensibilización de vías neuronales cruzadas e inflamación de la microglía. A nivel cerebral, hay una alteración en la estructura y función cerebral, al igual que en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La comprensión de estos fenómenos nos llevará a entender la importancia de la evaluación y del manejo de la sensibilización central como terapia coadyuvante esencial para el manejo de esta patología<sup>316 317</sup>.

### 13.2. CLÍNICA DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN ENDOMETRIOSIS

La evaluación clínica de las personas con endometriosis debe incluir el mecanismo dominante de dolor -ya sea neuropático, inflamatorio o nociceptivo somático/visceral- y el componente de sensibilización central, fenómeno que se desencadena a las pocas horas de experimentar dolor.

La presencia concomitante de varios síndromes de hipersensibilización, como el síndrome de intestino irritable, las alteraciones urinarias, la dispareunia, la disfunción de articulación temporomandibular y fibromialgia, entre otras, sugiere mecanismos de sensibilización central. Este grupo de pacientes en general no tendrá la respuesta habitual a los tratamientos establecidos para la endometriosis, como la supresión hormonal y/o tratamiento quirúrgico.

Otro factor importante es el dolor desproporcionado al examen físico y la escasa correlación con los hallazgos en estudios imagenológicos que no logran explicar la magnitud del dolor. La presencia de dolor neuropático y puntos gatillo al examen clínico también deberían hacernos pensar en un fenómeno de sensibilización central.

En relación con el perfil psicológico de las personas con DPC, junto con las molestias propias de la patología del piso pelviano, presentan otros fenómenos de la esfera psicológica, como la angustia, la alteración del sueño, la irritabilidad y la desesperanza; lo que se traduce en un compromiso importante en la calidad de vida. En un estudio realizado en Brasil se observó una relación entre el

DPC con estrés post traumático y víctimas de abuso físico, en un 31,3% y 46,8% de los pacientes respectivamente .

### 13.3. DIAGNÓSTICO DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

Para la correcta identificación de las personas con sensibilización central hay que considerar los siguientes conceptos:

- A. Alodinia: dolor provocado por un estímulo que normalmente no provoca dolor.
- B. Hiperalgnesia: respuesta exagerada a un estímulo doloroso.
- C. Sensibilización periférica: respuesta aumentada de los nociceptores a un estímulo nociceptivo.
- D. Sensibilización central: aumento de la actividad sináptica en las neuronas somatosensoriales del asta posterior de la médula espinal como consecuencia de un estímulo nociceptivo periférico mantenido.
- E. Dolor miofascial: complejo de síntomas sensoriales, motores y autonómicos causados por un punto gatillo definido como una banda tensa, dolorosa, identificable por palpación y en cuyo seno se encuentra el punto gatillo y dolor referido a distancia espontáneamente o a la presión digital .

Uno de los objetivos de este capítulo es dar las directrices para un diagnóstico y manejo adecuado, que incluya la correcta identificación de este grupo de personas y así poder entregar un manejo integral, con un tratamiento farmacológico coadyuvante.

Se recomienda que las personas con escasa o nula respuesta a los tratamientos de primera línea o con un gran compromiso funcional o psicológico, sean derivadas a una unidad de manejo integral del dolor .

### 13.4. MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO POR ENDOMETRIOSIS

Averiguar qué es lo que está causando el dolor pélvico crónico puede ser un gran desafío, pues son muchos los trastornos que pueden causar dolor pélvico. Se requiere de una anamnesis y examen pélvico detallado, preguntando por antecedentes médicos, quirúrgicos y familiares. Si no es posible identificar una causa, el tratamiento se enfocará en el diagnóstico diferencial, en el control del dolor y de los demás síntomas. Para muchas personas implica una combinación de tratamientos que abarca diferentes sistemas.

Una de las causas más frecuentes de dolor pélvico crónico en la persona es la endometriosis.

La evaluación debe ser personalizada y con un manejo multidisciplinario que incorpore terapia médica (ver capítulo VIII), psicofármacos cuando estén indicados o cirugía cuando corresponda (ver capítulo IX), kinesiterapia, intervenciones para manejo del estrés y psicoterapias específicas. Asimismo, será de gran utilidad una terapia psicológica de apoyo, una psicoterapia más específica o la aplicación de técnicas para el manejo del estrés.

El objetivo del tratamiento está centrado en reducir la intensidad del dolor a fin de permitir un buen desempeño funcional global , incorporando todos los factores biopsicosociales conocidos que afectan la severidad y recuperación del dolor, incluyendo el sueño, el estado de ánimo, la fatiga, la disfunción sexual y factores ambientales. Siempre se debe educar a las personas en los mecanismos que subyacen en la perpetuación del dolor pélvico crónico y enfatizar que las intervenciones no sólo incluyen manejo farmacológico, sino además cambios en el estilo de vida.

### **13.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO POR ENDOMETRIOSIS.**

Debido a los mecanismos de sensibilización central subyacentes en los cuadros de dolor crónico, así como la presencia de elementos de dolor de características neuropáticas, los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina) y los anticonvulsivantes están recomendados para el manejo del DPC. Aunque los datos sobre su eficacia son limitados, existe evidencia del beneficio para el tratamiento del dolor neuropático.

Las recomendaciones de tratamiento farmacológico se muestran en la tabla 13.2.

Tabla 13.2: Recomendaciones farmacológicas en DPC.

| Medicamento          | Dosis  | Justificación  |
|----------------------|--|--|
| <b>Amitriptilina</b> | Iniciar 12,5mg/24h, aumentar hasta 25mg/12h.       | La mayoría de las pruebas se basan en el dolor neuropático; mostrando una disminución del dolor, de los síntomas depresivos y una mejora del sueño. Existen pocos estudios específicamente de su utilidad en el DPC.   |
| <b>Duloxetina</b>    | 30mg/24h (AM), aumentar hasta 60mg/24h.            | Basado en su efectividad para otros síndromes de dolor neuropáticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina se recomiendan para pacientes con DPC neuropático), aunque falta evidencia. Puede ser una opción adecuada para mujeres con problemas pélvicos crónicos o asociados a depresión o a lala incontinencia de orina de esfuerzo. |
| <b>Pregabalina</b>   | Iniciar con 75mg/24h, aumentar 150mg c/12h.        | La evidencia respalda su uso para el dolor neuropático general, estudios limitados sobre el DPC.   |
| <b>Gabapentina</b>   | Iniciar con 300mg hasta 2400mg (Divididos c/8hrs). | Un pequeño estudio en mujeres con DPC mostró que la combinación de gabapentina con amitriptilina era más efectiva que la amitriptilina sola Se recomienda su uso en personas intolerantes a la pregabalina.  |
| <b>Tramadol</b>      | Iniciar con 50mg a 100mg c/12 hrs.                 | Se debe considerar solo si no hay respuesta a otros fármacos y debe ser bajo una supervisión adecuada Se recomienda preferir formas de liberación prolongada.  |

Fuente: Elaboración Dra Miranda- Dra. Levenier- Klga, Nalda. 326 327 328

## 13.6. OTRAS TERAPIAS

Existen múltiples terapias de éxito variable descritas en la literatura y que han sido utilizadas en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis. A continuación se describen algunas de estas:

### Kinesioterapia de piso pélvico

La rehabilitación pelviperineal involucra la terapia manual, las técnicas de liberación miofascial para el manejo de trigger points, el entrenamiento específico de la musculatura de piso pélvico a través del uso de biofeedback y el uso de dilatadores vaginales para favorecer la flexibilidad de los tejidos.

### TENS (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea)

Se pueden tratar puntos específicos del dolor con esta técnica.

### Neuromodulación periférica del nervio tibial posterior (NMTP)

Es un tratamiento mínimamente invasivo que contribuye a la disminución de la intensidad del dolor y a mejorar la calidad de vida. Es una herramienta sencilla, de bajo costo y su uso puede ser domiciliario.

### Actividad física (AF)

Tiene efectos beneficiosos sobre la relajación muscular, la disminución de la intensidad del dolor y los cambios posturales. El ejercicio físico regular tiene un efecto protector contra las enfermedades que involucran procesos inflamatorios, ya que induce un aumento en los niveles sistémicos de citocinas con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. No existen estudios de alta calidad que demuestren que la actividad física pueda prevenir la aparición o progresión de la endometriosis, sin embargo, los estudios disponibles con un nivel de evidencia B demuestran una relación inversa entre la práctica de ejercicio físico y el riesgo de endometriosis, disminuyendo en un 75% el riesgo de padecerla en aquellas mujeres que practican actividad física de alta intensidad durante 2 años. Se ha visto también un factor analgésico al realizar ejercicios como el yoga, con un impacto positivo en la calidad de vida de quienes lo practican. Mujeres con endometriosis experimentan el doble de fatiga, por lo tanto, la actividad física alivia este síntoma; sobre todo en quienes presentan otras enfermedades adicionales como la fibromialgia.

### Terapia cognitivo-conductual (TCC)

La prevalencia de la disfunción psicosocial es mayor en la población con DPC comparado con controles sin dolor. La TCC tiene como rol la reducción de la ansiedad y de la depresión y entrega estrategias de afrontamiento del dolor. La TCC debe integrar los planes de tratamiento cuando sea necesario (evidencia grado 1)<sup>326</sup>. En el DPC asociado a la endometriosis se ha demostrado que la TCC con estimulación somatosensorial (acupuntura) reduce el dolor global, el dolor pélvico, la disquemia y mejora la calidad de vida.

## Terapias mente-cuerpo

Se definen como intervenciones que emplean una variedad de técnicas que potencian la capacidad de la mente para afectar la función corporal y los síntomas, siendo uno de éstos el yoga. El yoga, además de los beneficios físicos, puede mejorar el ánimo, aumentar la tolerancia del dolor y disminuir el dolor somático. Aun cuando la evidencia disponible es escasa y de baja calidad, un estudio demostró el alivio del dolor y la mejora en calidad de vida en pacientes con endometriosis (sin cambios en flujo menstrual) luego de seguir un protocolo de hatha yoga 2 veces a la semana por 8 semanas<sup>336</sup>.

## Acupuntura

Los estudios sobre el tratamiento de la endometriosis mediante acupuntura están aumentando en todo el mundo, siendo más frecuente. A pesar que la presencia de evidencia es aún limitada, existe evidencia científica que demuestra los beneficios de la acupuntura en mujeres y pacientes con endometriosis. Los efectos posiblemente estén asociados con la activación de mecanismos analgésicos, incluida la liberación de opioides endógenos y la modulación de varios sistemas, vías antiinflamatorias y mecanismos de control inhibitorio.

## Mindfulness

Es una técnica de meditación que consiste en observar la realidad en el momento presente, sin intenciones de juzgar y con plena apertura y aceptación. Ha demostrado utilidad en trastornos mentales y físicos como la depresión, la ansiedad, el dolor crónico y los cuadros emocionales vinculados a cáncer. Aun cuando la evidencia disponible aún no es concluyente se puede considerar como una herramienta terapéutica dada su fácil aplicación .

## Alimentación adecuada que contribuye al tratamiento del dolor

Una gran cantidad de personas con dolor crónico tienen niveles elevados de citocinas proinflamatorias en la sangre y los tejidos, independientes de la causa subyacente del dolor. La ingesta adecuada de alimentos y nutrientes específicos podría mejorar eficazmente el estado de inflamación y el estrés oxidativo. En el contexto de dolor crónico y basado en su rol antiinflamatorio, se propone las siguientes recomendaciones en la elección de alimentos: beber agua entre 1,5 a 2 litros al diariamente; consumir verduras, frutas, carbohidratos basados en granos integrales, aceite de oliva, especias como jengibre y cúrcuma y frutos secos (nueces, almendras, semillas de zapallo y maravilla); consumir al menos 2 veces por semana legumbres; preferir carnes blancas (pescado, pollo) y reducir el consumo de carnes rojas y evitar el consumo de alimentos procesados.

## Grupos de apoyo

Existen fundaciones y páginas web para mujeres que sufren de endometriosis. Estos grupos permiten compartir vivencias y ayuda a informar a la población sobre el diagnóstico, tratamiento y apoyo emocional necesario que involucra esta enfermedad. En Chile contamos con la Fundación Chilena de Endometriosis (FUCHEN).

## CONCLUSIONES

- ➔ Dada la complejidad del dolor pélvico crónico en el contexto de endometriosis, es fundamental el enfoque multidisciplinario en el abordaje integral del dolor.
- ➔ El tratamiento farmacológico es sólo uno de los pilares de tratamiento; las terapias complementarias son de interés creciente y relevante.

## CAPÍTULO XIV: ABORDAJE DE ATENCIÓN INTEGRAL DE LA ENDOMETRIOSIS EN LA RED ASISTENCIAL

Como se ha tratado en los capítulos precedentes, el dolor es un elemento central de las manifestaciones de la endometriosis. A pesar de ello, para la población general y para muchos de los prestadores de atención de salud no existe la consciencia que el dolor pélvico que altera la calidad de vida es anormal. Esto conduce a una normalización y subvaloración de los síntomas, con el consiguiente retraso al diagnóstico y acceso a un tratamiento oportuno.

Las personas que podrían beneficiarse del diagnóstico y del tratamiento médico integral adecuado no siempre lo reciben debido al desconocimiento que existe de este problema de salud entre los prestadores de asistencia sanitaria.

Más aún, debido al estado de desarrollo heterogéneo a nivel nacional, es que no se ha podido avanzar en establecer una red de atención con capacidad de infraestructura cuente con equipos y recurso humano capacitado multidisciplinario a lo largo del país.

Considerando la realidad nacional se plantean los siguientes desafíos:

- Implementar un sistema de detección precoz en aquellas personas y población que tienen más probabilidades de tener este problema de salud.
- Desarrollar una red de resolución para el problema de salud, de complejidad gradual y que cuente con la adecuada infraestructura, el equipamiento técnico y el recurso humano calificado multidisciplinario.
- Optimizar el acceso a confirmación diagnóstica y tratamiento integral de las personas con endometriosis en la red asistencial.

### 14.1. ELEMENTOS FUNDAMENTALES PARA LA ATENCIÓN DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS EN LA RED ASISTENCIAL.

1. Todos los integrantes del equipo enfrentado a la sospecha clínica de endometriosis deben hacer un esfuerzo para un diagnóstico y derivación oportuna.
2. En función de las necesidades de las personas y las características de la enfermedad, aquellas deberán tener acceso a equipos multidisciplinarios de profesionales con experiencia en la materia y que ofrecerán los tratamientos disponibles.
3. El diseño del plan terapéutico consensuado entre el equipo de salud y la persona debe considerar el contexto biopsicosocial, la entrega de información y las preferencias de la persona.
4. Las decisiones terapéuticas tendrán diferentes líneas de acción dependiendo del tipo de endometriosis, el deseo reproductivo, la paridad cumplida, del dolor crónico invalidante y el compromiso de otros parénquimas, entre otros.

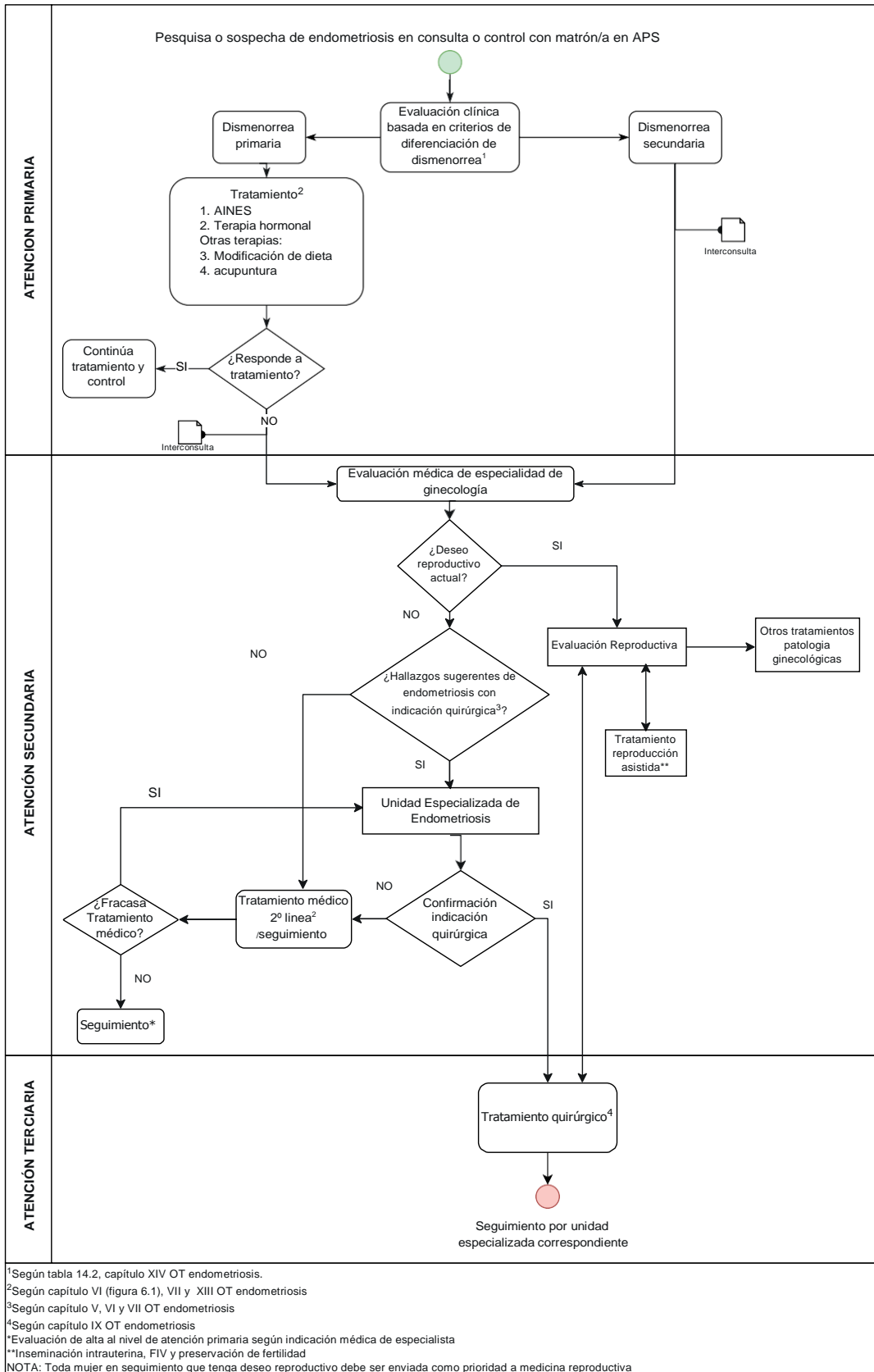


5. Las personas con endometriosis y deseo reproductivo deben ser priorizadas para ser atendidas en las Unidades de Medicina Reproductiva (UMR) con opción de eventualmente poder recibir terapias de Reproducción Asistida Médicamente (RAM), de acuerdo a los lineamientos ministeriales vigentes.
6. La fase de seguimiento del tratamiento elegido puede hacerse también en la atención primaria en coordinación con el correspondiente servicio de atención especializada de su red territorial.
7. En casos de especial complejidad o abordaje, el manejo y plan terapéutico debe incluir a equipos multidisciplinarios de especialistas en cirugía ginecológica laparoscópica, urología, coloproctología y cirugía mínimamente invasiva, que tengan competencias avanzadas en el abordaje anatómico quirúrgico retroperitoneal laparoscópico.

## 14.2. ATENCIÓN DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS EN LA RED ASISTENCIAL.

El tratamiento de la endometriosis debe ser multidisciplinario dada su complejidad, por lo que las decisiones deben ser evaluadas caso a caso por el equipo especializado. A continuación, se presenta un algoritmo de derivación clínico de acuerdo a los diferentes niveles de atención y recursos locales (figura 14.1):

Figura 14.1: Algoritmo atención de personas con endometriosis en la Red Asistencial.



Fuente: Elaborado por Oficina Nacional de Salud de la Mujer.

### 14.2.1. ATENCIÓN PRIMARIA:

Es uno de los niveles de atención donde se establecerá la sospecha diagnóstica, según los criterios clínicos descritos precedentemente. Por lo anterior, resulta fundamental para el correcto abordaje clínico de la enfermedad por parte del equipo de salud la diferenciación de la dismenorrea primaria de la secundaria. A continuación, se presenta una tabla que describe los criterios diagnósticos entre dismenorrea primaria y secundaria:

Tabla 14.2: Criterios de diferenciación entre dismenorrea primaria y dismenorrea secundaria.

| Dismenorrea primaria   | Dismenorrea secundaria  |
|--|---|
| Inicio de los síntomas >6 meses, pero < 24 meses de la menarquía.                    | Inicio de los síntomas con la 1era menstruación.  |
| Dolor que comienza unas horas antes o en el momento del sangrado.                    | Dolor se extiende más allá del ciclo menstrual.   |
| Dolor se detiene antes o con la conclusión del sangrado.                             | El dolor es inhabilitante y se acompaña de síntomas como la disquecia, la dispareunia, el dolor no cíclico, la hematoquecia clínica y el sangrado intermenstrual. |
| Las características del dolor son constantes y predecibles de un ciclo al siguiente. | El dolor empeora en el tiempo.  |
| Responde a antiinflamatorios no esteroideos.   | No responde a antiinflamatorios no esteroideos.   |

Fuente: Adaptado de ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132,6: e249-e258.

En este contexto, en personas con dismenorrea primaria y que no tenga deseos reproductivos, el profesional de la atención primaria de salud (APS) podrá iniciar un tratamiento hormonal anticonceptivo y AINES (ver capítulo VI y VIII). Estas personas deben ser evaluadas entre 6-12 meses posterior al inicio del tratamiento.

## REFERENCIA

En el caso que la persona presente falla al tratamiento médico, dismenorrea secundaria y/o deseos reproductivos, luego de la confirmación diagnóstica en base a mecanismos establecidos en cada Servicio de Salud, el profesional de la APS deberá emplear los criterios de derivación expuestos en la Tabla 14.3.

Tabla 14.3: Criterios de derivación a la atención secundaria o al especialista de endometriosis

| Criterio general       | Criterio de derivación  |
|------------------------|---|
| Dismenorrea primaria   | EVA $\geq$ 5 con tratamiento médico y/o que el dolor afecte la calidad de vida de la persona. |
| Dismenorrea secundaria | Frente a cualquier evento.  |
| Infertilidad           | 6 o más meses de exposición al embarazo.  |
| Antecedentes           | Endometriosis profunda u ovárica: Clínico- Quirúrgico- Ecográfico                             |

Fuente: Elaboración Dr. Scarella- Dr. Miranda.

## CONTRAREFERENCIA

La persona sin endometriosis profunda, con respuesta al tratamiento médico y sin deseos reproductivos corresponde continuar su tratamiento y control en la atención primaria, coordinada con el profesional de ginecología dentro de la red del servicio de salud respectivo.

En los controles sucesivos, si la persona presenta un retroceso de su cuadro clínico o el deseo de fertilidad, deberá ser derivada nuevamente al nivel secundario.

Si bien la endometriosis afecta principalmente a las mujeres durante el periodo reproductivo; en algunos casos sus complicaciones pueden tener una evolución crónica que se extiende al período climatérico. Por lo tanto, se requiere de un seguimiento continuo e integral a lo largo del proceso, fundamentalmente en la atención primaria.

### 14.2.2. ATENCIÓN SECUNDARIA O NIVEL DE ESPECIALIDADES GINECOLÓGICAS.

En este nivel se llevará a cabo la confirmación diagnóstica y la determinación de estadio de endometriosis. Se considerará el criterio clínico e imagenológico para la clasificación en endometriosis superficial, ovárica y/o profunda. Estas personas serán evaluadas por un equipo multidisciplinario, idealmente en unidades especializadas para el manejo de personas con endometriosis. Si se confirma el diagnóstico, se elaborará un plan de manejo individualizado, considerando edad, deseo reproductivo y estado de la enfermedad<sup>308</sup>.

Se sugiere que, las personas con diagnóstico de endometriosis en cualquiera de sus estadios y que durante la ejecución de su plan terapéutico expresan deseo reproductivo, sean derivadas a la UMR. Recobra importancia la ventana de 6 meses posterior al tratamiento quirúrgico para lograr el embarazo.

## REFERENCIA

Se derivarán al nivel terciario los siguientes casos:

| Criterios de derivación a nivel terciario   |
|---|
| Casos dudosos de endometriosis para diagnóstico diferencial.  |
| Fracaso de repuesta a tratamiento médico.   |
| Endometriosis profunda y/u ovárica.   |
| Extenso compromiso de órganos vecinos (tabique recto-vaginal, intestino, vejiga, uréter y otras localizaciones peritoneales) o extraperitoneales. |

*Fuente: Elaboración Dr. Scarella-Dr. Miranda.*

## CONTRARREFERENCIA

El seguimiento de personas tratadas por endometriosis ovárica o profunda se realizará en el nivel secundario hasta cumplir con los objetivos terapéuticos (manejo del dolor y tratamiento de infertilidad), para luego ser derivada a la atención primaria.

En el caso de endometriosis ovárica o profunda se mantendrá preferentemente en el nivel secundario de atención.

En el caso de no contar con unidades especializada de atención de personas con endometriosis en el nivel secundario, se derivará a los centros establecidos por la red asistencial.

En el caso que se descarte el diagnóstico de endometriosis y se sospeche otra patología, se derivará a la especialidad correspondiente.

### 14.2.3. ATENCIÓN TERCIARIA

En este nivel se llevará a cabo la resolución quirúrgica por un equipo multidisciplinario según lo descrito en la siguiente tabla:

| Indicaciones de tratamiento quirúrgico en personas con endometriosis   |
|--|
| Fracaso de respuesta a tratamiento médico.   |
| Insuficiente adherencia al tratamiento médico: paridad cumplida - reacciones adversas o contraindicaciones de manejo hormonal - culturales |
| Enfermedad progresiva.   |
| Diagnóstico diferencial con neoplasia.   |
| Compromiso de órganos vecinos: tracto genitourinario, vías nerviosas, oclusión intestinal, etc.  |
| Patología concomitante: miomas - hidrosalpinx - Adenomiosis.   |
| Deseos reproductivos.  |

*Fuente: Elaboración Dr. Scarella-Dr. Miranda.*

### CONTRARREFERENCIA

Todas las personas intervenidas quirúrgicamente de endometriosis se mantendrán inicialmente en control en Centros de Atención de Excelencia en Endometriosis o las unidades de medicina reproductiva, según plan terapéutico.

## EQUIPO ESPECIALIZADO PARA ATENCIÓN DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una condición común con una variación significativa en su sintomatología, localización y extensión. Si bien algunas personas con endometriosis pueden ser totalmente asintomáticas y no requerir tratamiento, más del 80% de quienes padecen la enfermedad sufren de dolor y/o la infertilidad, justificando un tratamiento juicioso y oportuno. El tratamiento puede ser médico o quirúrgico; la elección depende del estado de fertilidad de la mujer, la gravedad de los síntomas, la extensión y ubicación de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos propuestos. Frecuentemente, es necesario el enfoque de un equipo multidisciplinario debido a la complejidad de los síntomas, el deseo reproductivo de la persona, la localización fuera del tracto reproductivo, la eficacia limitada de las opciones de tratamiento y el riesgo relativamente alto de recurrencia. De esta manera, internacionalmente se ha promovido la conformación de Centros de Atención de Excelencia en Endometriosis para reducir el retraso en el diagnóstico, mejorar la calidad y oportunidad del tratamiento de este problema de salud.

### Objetivos del equipo especializado

**Objetivo general:** Proporcionar una atención integral y eficiente a personas con endometriosis.

### Objetivos específicos:

- Realizar un diagnóstico oportuno y de calidad en la persona con endometriosis, incorporando el juicio clínico con los mejores exámenes complementarios disponibles.
- Favorecer la formación de especialistas clínicos e investigadores que permitan mejorar el estándar del manejo de la enfermedad.
- Recopilar sistemáticamente los resultados a corto y largo plazo del manejo de los pacientes en estas unidades.

## REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA CONFORMACIÓN DE UN EQUIPO

### ESPECIALIZADO DE ATENCIÓN DE PERSONAS CON ENDOMETRIOSIS .

1. Emplazamiento: unidad que se dedica específicamente a pacientes con endometriosis y acepta derivaciones para esta afección.

2. **Carga de trabajo:** es esencial que haya suficiente casuística para mantener las habilidades quirúrgicas para los casos más complejos. Si bien todos los grados de severidad de la endometriosis pueden tratarse dentro del servicio, es un requisito mínimo que se realicen en un año al menos 12 casos de endometriosis profunda con compromiso recto vaginal, tratados mediante vía laparoscópica y que requieran disección del espacio pararrectal.
3. **Equipo:**
  - a. **Líder o jefe/a de Unidad:** el/la médico/a que ejerza este rol debe ser especialista en ginecología con entrenamiento avanzado en cirugía mínimamente invasiva y, con dedicación mayoritaria a la disciplina. Cuando exista vacancia de este rol, se designará un/a jefe/a subrogante. Lo anterior, sin perjuicio que la institución realice las acciones técnico-administrativas para nombrar a un/a nuevo/a jefe/a de unidad y que la unidad mantenga ininterrumpidamente su funcionamiento. Es deseable que el respectivo proceso de nombramiento se lleve a cabo en un periodo de tiempo no superior a 12 meses.
  - b. **Especialidades derivadas:** (a) coloproctólogo/a, (b) urólogo/a, (c) cirujano/a torácico; de acuerdo a disponibilidad de la red asistencial. Se requieren como especialistas designados para respaldar el servicio. Se espera que asistan en las cirugías complejas que involucren órganos pélvicos o extra pélvicos y opere con los ginecólogos. Se espera que la asociación permita que los pacientes reciban: el mejor asesoramiento, resultados quirúrgicos y seguimiento de la patología.
  - c. **Especialistas en imagenología:** radiólogo/a experto en RM y/o ginecólogo/a especialista en ultrasonografía. Debe tener idealmente experiencia a lo menos de 5 años en la disciplina.
  - d. **Especialistas en medicina reproductiva:** subespecialista acreditado, de acuerdo a la disponibilidad territorial de la red asistencial.
  - e. **Matrón/a:** encargado/a del contacto principal con el paciente para las derivaciones de triage, recopilaciones de cuestionarios y la realización de las citas de seguimiento de pacientes seleccionados.



## CONCLUSIONES

- ➔ La integración en red de los diferentes niveles de atención es fundamental para el correcto manejo de las personas con endometriosis. En ese contexto, cada nivel tiene un rol preponderante aunque no excluyente.
- ➔ La atención primaria tiene un rol relevante en la sospecha y correcta derivación al nivel secundario.
- ➔ En la atención secundaria se realizará la confirmación diagnóstica, la determinación de estadio de la endometriosis y del plan terapéutico en forma individualizada.
- ➔ En la atención terciaria se completará el estudio y se realizará el manejo quirúrgico de los casos que lo requieran.

# ANEXOS

## ANEXO N° 1: CUADRO DE FORTALEZAS, LIMITACIONES Y VALOR PRONÓSTICO DE LAS CLASIFICACIONES DE ENDOMETRIOSIS.

|                                 | Fortalezas  | Limitaciones   | Valor Pronóstico   |
|---------------------------------|---|--|--|
| <b>rASRM</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil de usar.</li> <li>- Aceptada mundialmente.</li> <li>- Fácil de entender.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntuación arbitraria y amplia.</li> <li>- Mala reproductibilidad en compromiso de ovarios o Douglas.</li> <li>- Puede ser afectada por la técnica quirúrgica.</li> <li>- Reproductividad limitada.</li> <li>- No considera evolución de la enfermedad o tratamiento médico.</li> <li>- No hay descripción del compromiso retroperitoneal.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay correlación con los síntomas, calidad de vida o infertilidad.</li> <li>- No hay correlación con los resultados del tratamiento.</li> </ul> |
| <b>ENZIAN</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descripción precisa del compromiso retroperitoneal.</li> <li>- Evaluación precisa preoperatoria de endometriosis profunda.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca aceptación internacional.</li> <li>- Sin caracterización morfológica de las lesiones.</li> <li>- Difícil de entender para médicos y pacientes.</li> <li>- Escasez de estudios internacionales.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca correlación con los síntomas, calidad de vida e infertilidad.</li> <li>- Poca correlación con resultados del tratamiento.</li> </ul>         |
| <b>FERTILITY INDEX</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Útil para planificar tratamientos en pacientes con infertilidad.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No considera anomalías uterinas.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Útil para predecir fertilidad en pacientes sometidas a cirugía.</li> <li>- No hay correlación con el dolor.</li> </ul>                            |
| <b>CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muy práctica y utilizada por cirujanos.</li> <li>- Permite una adecuada planificación quirúrgica.</li> <li>- Es completa en cuanto a la descripción de las distintas formas de la enfermedad.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependiente de los exámenes de imagen.</li> <li>- Subjetiva en la apreciación de los cirujanos.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca correlación con los síntomas.</li> <li>- Poca correlación con resultados de fertilidad.</li> </ul>   |
| <b>AAGL 2012</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buena correlación con síntomas, dolor e infertilidad</li> <li>- Evalúa la dificultad quirúrgica.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No considera manejo no quirúrgico.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay evaluaciones prospectivas amplias</li> </ul>   |

Fuente: Elaboración Dr. Escalona- Dr. Krause- Dr. Larrain- Dra. Rosales.

## ANEXO N° 2: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRM).

### Clasificación de endometriosis revisada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

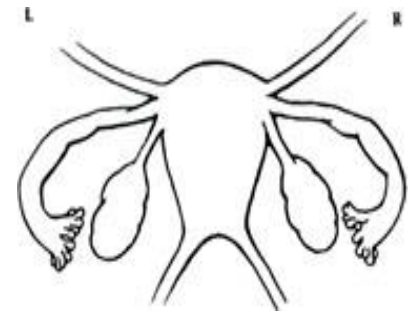
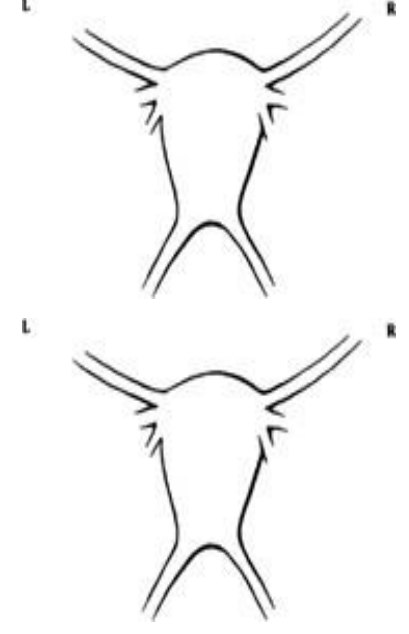
Nombre persona: \_\_\_\_\_ Ficha clínica \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

|  |  |   |                        |                     |
|--|--|---|------------------------|---------------------|
| Estado I (mínima): 1-5<br>Estado II (leve): 6-15<br>Estado III (moderada): 16-40<br>Estado IV (severa): > 40<br>Total: _____ |  | Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía: _____<br>Tratamiento recomendado: _____<br>Pronóstico: _____ |                        |                     |
|  | Endometriosis                            | < 1 cm  | 1-3 cm                 | >3 cm               |
| Peritoneo  | Superficial                              | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Profunda                                 | 2   | 4                      | 6                   |
| Ovario   | Superficial (derecho)                    | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Profunda (derecho)                       | 4   | 16                     | 20                  |
|  | Superficial (izquierdo)                  | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Profunda (izquierdo)                     | 4   | 16                     | 20                  |
|  | Obliteración del fondo de saco posterior | Parcial   | Completo               |                     |
|  |  | 4   | 40                     |                     |
|  | Adherencias                              | < 1/3 compartimiento  | 1/3-2/3 compartimiento | >2/3 compartimiento |
| Ovario   | Adherencias laxas (derecho)              | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Adherencias densas (derecho)             | 4   | 8                      | 16                  |
|  | Adherencias laxas (izquierdo)            | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Adherencias densas (izquierdo)           | 4   | 8                      | 16                  |
| Trompa de Falopio  | Adherencias laxas (derecho)              | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Adherencias densas (derecho)             | 4*  | 8*                     | 16                  |
|  | Adherencias laxas (izquierdo)            | 1   | 2                      | 4                   |
|  | Adherencias densas (izquierdo)           | 4*  | 8*                     | 16                  |

\*Si el extremo fimbriado de la trompa de falopio está completamente cerrado, cambie la asignación de puntos a 16.

**\*Si el extremo fimbriado de la trompa de falopio está completamente cerrado, cambie la asignación de puntos a 16.**

Mencionar apariencia de tipos de implantes superficiales como rojos [(R), manchas vesiculares rojas, rojo-rosadas, parecidas a llamas, vesículas transparentes], blancos [(B), defectos peritoneales opacos, marrón amarillento], o negros [(N) depósitos de hemosiderina, negro, azul]. Mencione el porcentaje del total descrito como R\_%, B:\_% y N:\_%. Total debe ser 100%.

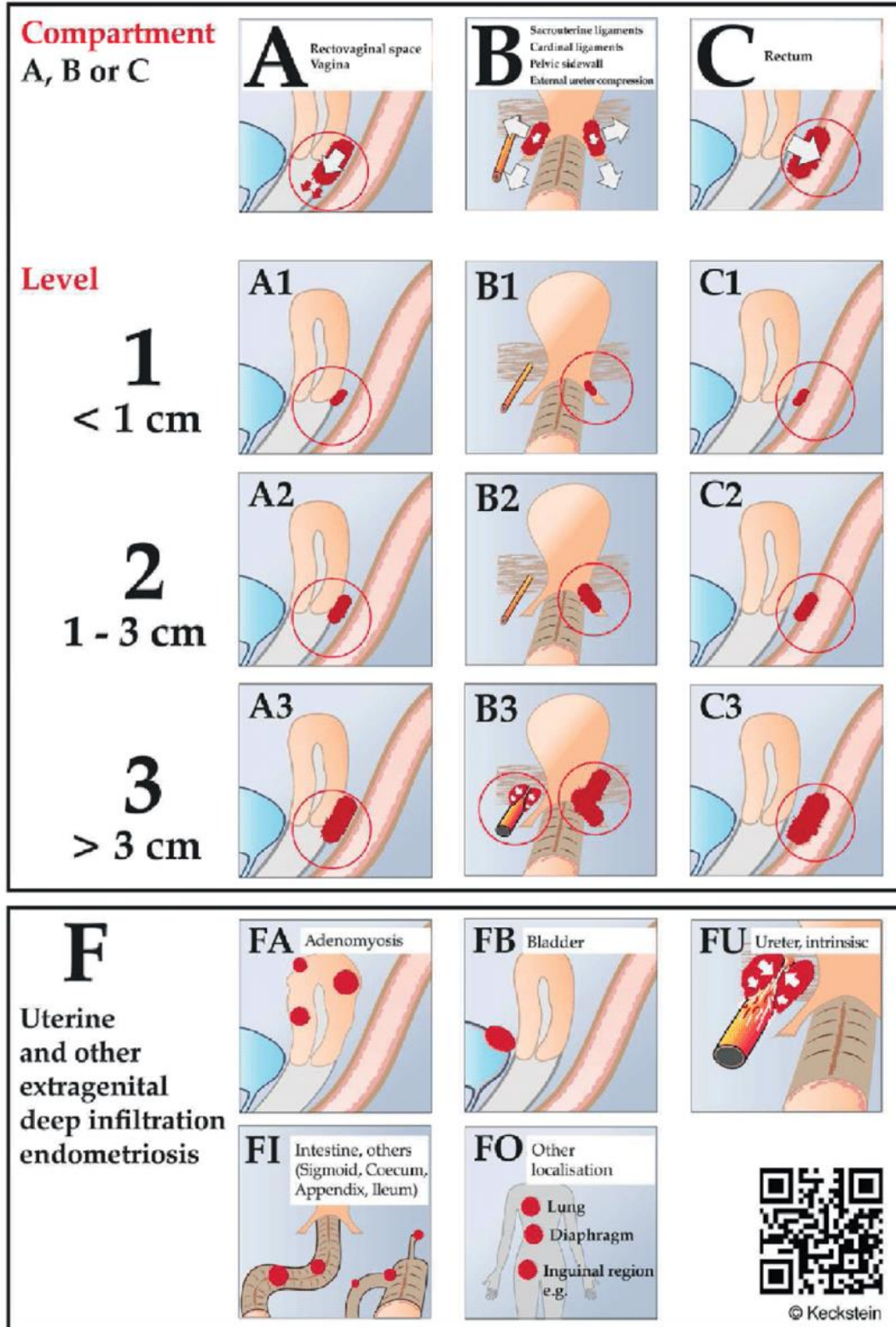
|   |  |
|---|--|
| <p>Adicionales<br/>endometriosis: _____</p>   | <p>Patología<br/>asociada: _____</p>   |
| <p>Para usar con trompas y ovarios normales</p>  <p>The diagram shows a frontal view of a normal female reproductive system. The uterus is centrally located, with two fallopian tubes extending laterally to two ovaries. The fallopian tubes are shown with their characteristic coiled, finger-like ends. The ovaries are depicted as oval-shaped structures. The diagram is labeled with 'L' on the left and 'R' on the right.</p> | <p>Para ser utilizado con trompas y ovarios anormales</p>  <p>This section contains two diagrams, one above the other, both labeled with 'L' on the left and 'R' on the right. The top diagram shows a reproductive system where the fallopian tubes are significantly shorter and thicker than normal, and the ovaries appear smaller and more irregular in shape. The bottom diagram shows a similar but more severe case, with the fallopian tubes being very short and the ovaries appearing almost absent or severely atrophied.</p> |

Fuente: Adaptado y traducido de Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21

ANEXO N° 3: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS ENZIAN.

# ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



Fuente: Adaptado de Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. Zentralbl Gynakol 2005;127:275-81.

## ANEXO N° 4: CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS SEGÚN EL ÍNDICE DE FERTILIDAD O FERTILITY INDEX.

Formulario de cirugía de índice de fertilidad de endometriosis (EFI)

Puntuación funcional mínima (LF) al final de la cirugía

| Puntaje   | Descripción                | Izquierda                | Derecha                                       |
|---|----------------------------|--------------------------|---|
|   |                            | <b>Trompa de falopio</b> | <input type="text"/>                          |
|   | <b>Fimbria</b>             | <input type="text"/>     | <input type="text"/>                          |
|   | <b>Ovario</b>              | <input type="text"/>     | <input type="text"/>                          |
|   |                            | <hr/>                    |   |
|   | <b>Puntuación más baja</b> | <input type="text"/>     | + <input type="text"/> = <input type="text"/> |
|   |                            |                          | <b>Puntuación LF</b>                          |
| 4   | Normal                     |                          |   |
| 3   | Disfunción leve            |                          |   |
| 2   | Disfunción moderada        |                          |   |
| 1   | Disfunción severa          |                          |   |
| 0   | Ausente o no funcional     |                          |   |
| <p>Para calcular la puntuación mínima de la función (LF), sume la puntuación más baja del lado izquierdo y la puntuación más baja del lado derecho. Si un ovario está ausente en un lado, la menor puntuación de función se obtiene duplicando la puntuación más baja en el lado con el ovario.</p> |                            |                          |   |

## Indice de fertilidad de endometriosis (EFI)

|  |   |   |                                   |  |   |
|--|---|---|-----------------------------------|--|---|
| Edad   | Si la edad es $\leq$ 35 años.               | 2 | Puntuación LF                     | Si puntuación LF = 7 a 8 (puntaje alto)      | 3 |
|  | Si la edad es de 36 a 39 años.              | 1 | <input type="text"/>              | Si puntuación LF = 4 a 6 (puntaje moderado)  | 2 |
|  | Si la edad es $\geq$ 40 años.               | 0 |                                   | Si puntuación LF = 1 a 3 (puntaje bajo)      | 0 |
| Años infértiles  | Si años infértiles son $\leq$ 3             | 2 | Puntuación endometriosis AFS      | Si puntuación endometriosis AFS es $\leq$ 16 | 1 |
|  | Si los años infértiles son $>$ 3            | 0 |                                   | Si puntuación endometriosis AFS es $\geq$ 17 | 0 |
| Embarazo anterior  | Si hay antecedentes de embarazo anterior    | 1 | Puntuación total AFS              | Si puntuación total AFS $<$ 71               | 1 |
|  | Si no hay antecedentes de embarazo anterior | 0 |                                   | Si puntuación total AFS es $\geq$ 71         | 0 |
| <b>Total factores históricos</b>   |   |   | <b>Total factores quirúrgicos</b> |  |   |
| <p>EFI= Total factores históricos + total factores quirúrgico= <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">Históricos                      Quirúrgicos                      Puntuación EFI</p> |   |   |                                   |  |   |

Fuente: Adaptado y traducido de Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010; 94:1609-15.

## ANEXO N° 5: REQUISITOS QUE DEBE TENER LA SOLICITUD DE EXAMEN (ORDEN MÉDICA).

|   |  |                                 |
|---|--|---------------------------------|
| Procedimientos para los cuales aplican estos requisitos:  | Ecografía ginecológica para estudio de endometriosis o Ecografía Transvaginal Extendida. | Resonancia magnética de pelvis. |
| <b>Datos requeridos en la orden médica:</b>   |  |                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de la persona</li> <li>- Número de RUT o pasaporte</li> <li>- Edad</li> <li>- Número de ficha clínica</li> <li>- Nombre del procedimiento</li> <li>- Sospecha diagnóstica</li> <li>- Antecedentes relevantes (**)</li> <li>- Fecha de solicitud</li> <li>- Nombre del solicitante</li> <li>- RUN del solicitante</li> </ul> |  |                                 |



## ANEXO N° 6: HALLAZGOS QUE DEBE INCLUIR EL INFORME FINAL, SEGÚN CADA TÉCNICA.

| HALLAZGOS   | ETEE | Resonancia magnética |
|---|------|----------------------|
| Presencia o ausencia de patología anexial   | √    | √                    |
| Presencia o ausencia de endometriosis profunda nodular y el o los órganos comprometidos                 | √    | √                    |
| Estado del receso recto-uterino mediante el signo de deslizamiento; especificar si este es (-) o (+)    | √    |                      |
| Ubicación, número y tamaño de los focos de endometriosis detectados                                     | √    | √                    |
| Hallazgos relacionados al compromiso por ejemplo: hidroureteronefrosis secundaria a compromiso ureteral |      | √                    |

*\*Recordar que un informe negativo para endometriosis profunda no descarta la enfermedad y tampoco es capaz de detectar endometriosis superficial.*

*Fuente: Elaboración Dra. Celle- Dr. León-Dr. Schiappacasse- Dr. Burgos*

## ANEXO N° 7: CUADRO COMPARATIVO DE LAS FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE FARMACOS UTILIZADOS EN EL MANEJO MEDICO DE LA ENDOMETRIOSIS.

| Fármaco                                      | Pro  | Contra   | Grado de recomendación  |
|--|--|--|---|
| <b>AINES y neuromoduladores</b>              | Bajo costo.  | Poca eficacia como terapia única.  | Se recomienda su uso como terapia coadyuvante al tratamiento hormonal                                   |
| <b>Anticonceptivos hormonales combinados</b> | Bajo costo.  | Contraceptivo en pacientes infértiles.   | Primera línea en endometriosis ovárica y en pacientes sin riesgos cardiovasculares .                    |
|  | Ampliamente disponible.  | Riesgo de trombosis 4-8/10.000   |   |
|  | Buena tolerancia y seguro.   | Contraindicado en mujer con riesgo cardiovascular.                                 |   |
|  | Reduce el dolor y mejora la calidad de Vida.                       | Contraceptivo en pacientes infértiles.   | Se recomienda la suspensión de sangrado por 3 a 6 meses.  |
|  | Múltiples formas farmacéuticas.                                    |  |   |
|  | Menor recurrencia de dolor post operatorio.                        |  |   |
|  | Reduce la recurrencia de endometriomas ováricos.                   |  |   |
| <b>Progestágenos</b>                         | Costo efectivo.  | Contraceptivo en pacientes infértiles.   | Segunda línea en endometriosis ovárica.   |
|  | Ampliamente disponible y seguro.                                   | Sangrado uterino frecuente (50% usuaria).  |   |
|  | Reduce el dolor y mejora la calidad de Vida.                       | 40% abandona al año de uso (válido para POS y PI).                                 |   |
|  | Más efectivos en endometriosis profunda o asociado a adenomiosis.  | Requiere la administración por personal clínico (válido para PI, SLI e Implantes). |   |
|  | Efecto analgésico persiste después de suspensión (válido para PI). |  | Consejería sobre patrón de sangrado y manejo de sangrado disfuncional para reducir la tasa de abandono. |

|                  |   |   |  |
|------------------|---|---|--|
|                  | 80% de continuidad en el primer año de uso (válido para SLI e implantes). |   |  |
|                  |   |   |  |
| Análogos de GnRH | Mejora los síntomas   | Contraceptivo en pacientes infértiles                         | Tercera línea  |
|                  | Múltiples formas farmacéuticas  | Uso prologado como terapia única se asocia a hipoestrogenismo | Se recomienda el uso de terapia sustitutiva E+P desde el inicio de la terapia)   |
|                  |   | Costoso   | La terapia combinada es segura hasta un año de tratamiento; sin embargo, no existe evidencia suficiente que respalde la duración del tratamiento |

Fuente: Elaboración Dr. Villarroel- Dra. Anrique- Dr. Donoso-Dr. Luengo

## ANEXO N° 8: CRITERIOS PARA LA DECISIÓN DEL ABORDAJE QUIRÚRGICO EN ENDOMETRIOSIS INTESTINAL

|                                    | Fortalezas       | Limitaciones      | Valor Pronóstico   |
|------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Tamaño                             | 1-2 cm.          | ≤ 3 cm.           | > 4 cm.            |
| Grado de estenosis                 | Sin.             | Leve.             | Moderado a severo. |
| Profundidad en la pared intestinal | Muscular propia. | Submucosa mucosa. | Submucosa mucosa.  |
| N° lesiones                        | 1-2.             | 1-2.              | ≥2.                |
| Ubicación                          | -                | Rectosigmoides.   | Ciego Sigmoidea.   |

Fuente: Elaboración Dr. Scarella-Dr. Miranda.

## REFERENCIAS

- 1 Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., ... & Nelen, W. L. D. M. (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction*, 29(3), 400-412.
- 2 Armstrong, C. (2011). ACOG updates guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. *American Family Physician*, 83(1), 84.
- 3 Hirsch, M., Begum, M. R., Paniz, É., Barker, C., Davis, C. J., & Duffy, J. M. (2018). Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(5), 556-564.
- 4 Kuznetsov, L., Dworzynski, K., Davies, M., & Overton, C. (2017). Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *Bmj*, 358.
- 5 Collinet, P., Fritel, X., Revel-Delhom, C., Ballester, M., Bolze, P. A., Borghese, B., ... & Canis, M. (2018). Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines-Short version. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 47(7), 265-274.
- 6 Organización Mundial de la Salud. Endometriosis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
- 7 Armour, M., Sinclair, J., Ng, C. H., Hyman, M. S., Lawson, K., Smith, C. A., & Abbott, J. (2020). Endometriosis and chronic pelvic pain have similar impact on women, but time to diagnosis is decreasing: an Australian survey. *Scientific reports*, 10(1), 1-9.
- 8 Manual de Bioética, Elio Sgreccia. Editorial Diana, México, 1994
- 9 Ética Clínica. Fundamentos y aplicaciones. Manuel Lavados Montes, Alejandro Serani Merlo. Ediciones Universidad Católica de Chile; 1993
- 10 Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 235-258.
- 11 ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* (2014) 29 (3): 400-412).
- 12 Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382: 1244-1256
- 13 Tahir A.Mahmood T. and Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 6, .4, 544-549, 1991
- 14 Fuentes A, Escalona J, Céspedes P, Espinoza A, Johnson MC. Prevalencia de la endometriosis en mujeres sometidas a esterilización quirúrgica laparoscópica en un hospital de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2014; 142: 16-19
- 15 González-Comadran M, do Carmo B. Souza M. Maria do Carmo B. Souza, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Carreras R y Checa A- The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2017) 15:8 DOI 10.1186/s12958-016-0217-2)
- 16 Draft for review: ESHRE GUIDELINE ENDOMETRIOSIS, 2021. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2021
- 17 Okita F, Abrao M, Lara LAS, Andres MP, Cunha C, Oliviera Brito LG. Endometriosis in transgender men - a systematic review with metanalysis. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2021;28(11):S103-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465021005598>
- 18 P Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C , Ballester M, Bolze PA, Borghese B, Bornshtein N, Boujenah J, Brillac T, Chabbert-Buffet N, Chauffour C, Clary N, Cohen J, Decanter C, Denouël A, Dubernard G, Fau-

- connier A, Fernandez H, Gauthier T, Golfier F, Huchon C, Legendre G, Loriau J, Mathieu-d'Argent F, Merlot B, Niro J, Panel P, Paparel P, Philip CA, Ploteau S, Poncelet C, Rabischong B, Roman H, Rubod C, Santulli P, Sauvan M, Thomassin-Naggara I, Torre A, Wattier JM, Yazbeck C, Bourdel N, Canis M. J. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Sep;47(7):265-274. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29920379
- 19 Hudelist G, N Fritzer, A Thomas, C Niehues, P Oppelt, D Haas, A Tammaa, H Salzer Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences
  - 20 Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-world evaluation of direct and indirect economic burden among endometriosis patients in the United States. *Adv Ther*. 2018;35(3):408-423. doi: 10.1007/s12325-018-0667-3.
  - 21 De Graaff A.A., D'Hooghe T.M., Dunselman G.A.J., Dirksen C.D., Hummelshoj L. WERF EndoCost Consortium, and Simoons S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey, *Human Reproduction*, Vol.28, No.10 pp. 2677-2685, 2013
  - 22 Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review, *Curr Med Res Opin*, 2006, vol. 22 (pg. 1787- 1797)
  - 23 Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS ONE* 2019;14(10): e0223316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223316>
  - 24 Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-2428. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.017
  - 25 Estes SJ, Soliman AM, Yang H, Wang J, Freimark J. A Longitudinal Assessment of the Impact of Endometriosis on Patients' Salary Growth and Risk of Leaving the Workforce. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):2144-2158. doi: 10.1007/s12325-020-01280-7. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198641; PMCID: PMC7467493.
  - 26 Facchin F, Buggio L, Ottolini F, Barbara G, Saita E, Vercellini P: Preliminary insights on the relation between endometriosis, pelvic pain, and employment. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84:190-195. doi: 10.1159/000494254
  - 27 Winkel CA. Modeling of medical and surgical treatment costs of chronic pelvic pain: new paradigms for making clinical decisions. *Am J Manag Care [Suppl]* 1999;5:S276-90.
  - 28 Sampson J. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
  - 29 Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984a;148:85-90.
  - 30 Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984b;64:151-4.
  - 31 Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
  - 32 Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-98.
  - 33 Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, y cols. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986;255:1904-8.
  - 34 Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:39-43.
  - 35 Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993;4:135-42.
  - 36 Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:948-50.

- 37 Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1997a;90:264-8.
- 38 D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;8:84-8.
- 39 Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Parks W. Development of endometriosis from embryonic duct remnants. *Hum Path* 1998;29:319-22.
- 40 Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
- 41 Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
- 42 Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:470-4.
- 43 Ridley JH. The histogenesis of endometriosis: A review of facts and fancies. *Obstet Gynecol Surv* 1968;23:1-35.
- 44 Schrodt G, Alcorn MO, Ibáñez J. Endometriosis of the male urinary system: A case report. *J Urol* 1980;124:722-3
- 45 Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:105.
- 46 Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Onstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:411-40.
- 47 Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1924;37:1205-6.
- 48 Cullen TS. Adenomyoma of the uterus. Philadelphia: W.B. Saunders, 1908.
- 49 Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:449-63.
- 50 Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. Including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. *Cancer* 1949:399-410.
- 51 Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertile Steril* 2019;111:327-340.
- 52 Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019;40:1048-1079.
- 53 Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014, 20:591-8
- 54 Teague EM, Print CG, Hull ML.. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update* 2010;16:142-65.
- 55 Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2014, 20:467-84.
- 56 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-75.
- 57 Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, y cols. Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. *Hum Reprod* 2007;22:717-28.
- 58 Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, y cols. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14:447-57.
- 59 Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, y cols. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2011;43:51-4.

- 60 Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2001;7:411-8.
- 61 Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP y cols. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012;44:1355-9
- 62 Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1044-9.
- 63 Halme J. Role of peritoneal inflammation in endometriosis-associated infertility. *Ann N Y Acad Sci* 1991;622:266-74.
- 64 Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10.
- 65 Lebovic DI, Chao VA, Martini JF, Taylor RN. IL-1 induction of RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene expression in endometriotic stromal cells depends on a nuclear factor-kB site in the proximal promoter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4759-64.
- 66 Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:883-9.
- 67 Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril* 2004;81:652-61.
- 68 Lawson C, Al-Akoum M, Maheux R, Akoum A. Increased expression of interleukin-1 receptor type 1 in active endometriotic lesions. *Reproduction* 2007;133:265-74.
- 69 Arumugam K. Endometriosis and infertility: raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction. *Hum Reprod* 1994;9:1153-7.
- 70 Arumugam K, Yip YC. De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions. *Fertil Steril* 1995;64:62-4.
- 71 Mathur SP, Lee JH, Jiang H, Arnaud P, Rust PF. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999;29:121-7.
- 72 Casanas-Roux F, Van Langendonck A, Dolmans MM, Donnez J. Expression of inducible heme oxygenase in human endometrium. *Fertil Steril* 2002;78:1327-8.
- 73 Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:183-98.
- 74 Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Dolmans MM, Donnez J. Potential involvement of hemoglobin and heme in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002a;77:561-70.
- 75 Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Iron overload in the peritoneal cavity of women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002b;78:712-8.
- 76 Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002c;77:861-70.
- 77 Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikożajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril* 2003;79:1288-93.
- 78 Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Eggermont J, Donnez J. Characterization of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod* 2004;19:1265-71.
- 79 Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2014-20.
- 80 Polak G, Wertel I, Tarkowski R, Morawska D, Nowakowski A, Kotarski J. Ferritin levels in the peritoneal fluid--a new endometriosis marker? *Ginekol Pol* 2006;77:389-93.
- 81 Defrère S, Lousse JC, González-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2008;14:377-85.



- 82 Lousse JC, Defrère S, Van Langendonck A, Gras J, González-Ramos R, Colette S, y cols. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 2009;91:1668-75.
- 83 Polak G, Wertel I, Tarkowski R, Kotarski J. Peritoneal fluid iron levels in women with endometriosis. *Ginekol Pol* 2012;81:20-3.
- 84 Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Li TC. Expression of nuclear factor kappa B in human endometrium; role in the control of interleukin 6 and leukaemia inhibitory factor production. *Mol Hum Reprod* 2000;6:34-40.
- 85 King AE, Critchley H, Kelly RW. The NF-kB pathway in human endometrium and first trimester decidua. *Mol Hum Reprod* 2001;7:175-83.
- 86 Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002;3:221-7.
- 87 Page M, Tuckerman EM, Li TC, Laird SM. Expression of nuclear factor kappa B components in human endometrium. *J Reprod Immunol* 2002;54:1-13.
- 88 She H, Xiong S, Lin M, Zandi E, Giulivi C, Tsukamoto H. Iron activates NF-kappaB in Kupffer cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:719-26.
- 89 Ward RJ, Wilmet S, Legssyer R, Crichton RR. The influence of iron homeostasis on macrophage function. *Biochem Soc Trans* 2002;30:762-5.
- 90 Sakamoto Y, Harada T, Horie S, Iba Y, Taniguchi F, Yoshida S, y cols. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells, probably through nuclear factor- $\kappa$ B activation: gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced IL-8 expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:730-5.
- 91 Xiong S, She H, Takeuchi H, Han B, Engelhardt JF, Barton CH, y cols. Signaling role of intracellular iron in NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 2003;278:17646-54.
- 92 Aggarwal BB. Nuclear factor-kB: the enemy within. *Cancer Cell* 2004;6:203-8.
- 93 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004;25:280-8.
- 94 Cao WG, Morin M, Metz C, Maheux R, Akoum A. Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NFkappaB. *Biol Reprod* 2005;73:565-70.
- 95 Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djlali S, Taylor RN. Sulindac suppresses nuclear factor-kB activation and RANTES gene and protein expression in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6441-7.
- 96 Cao WG, Morin M, Sengers V, Metz C, Roger T, Maheux R, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  up-regulates macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells via the nuclear transcription factor NF-kB. *Hum Reprod* 2006;21:421-8.
- 97 Defrère S, Van Langendonck A, Vaesen S, Jouret M, González-Ramos R, Gonzalez D, y cols. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Hum Reprod* 2006;21:2810-6.
- 98 Karin M. Nuclear factor-kB in cancer development and progression. *Nature* 2006;441:431-6.
- 99 González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, Leclercq I, Squifflet J, Lousse JC, y cols. Nuclear factor-kappaB (NF-kB) is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007;13:503-9.
- 100 González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, Lousse JC, Mettlen M, Guillet A, y cols. Agents blocking the nuclear factor-kappaB (NF-kB) pathway are effective inhibitors of endometriosis in an in vivo experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 2008;65:174-86.
- 101 Lousse JC, Van Langendonck A, González-Ramos R, Defrère S, Renkin E, Donnez J. Increased activation of nuclear factor-kappaB (NF-kB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis

- Fertil Steril 2008;90:217-20.
- 102 Ponce C, Torres M, Galleguillos C, Sovino H, Boric MA, Fuentes A, et al. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction* 2009;137:727-37.
  - 103 Veillat V, Lavoie CH, Metz CN, Roger T, Labelle Y, Akoum A. Involvement of nuclear factor-kappaB in macrophage migration inhibitory factor gene transcription up-regulation induced by interleukin- 1 beta in ectopic endometrial cells. *Fertil Steril* 2009;91:2148-56.
  - 104 González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, y cols. Involvement of the nuclear factor-kB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:1985-94.
  - 105 Defrère S, González-Ramos R, Lousse JC, Colette S, Donnez O, Donnez J, y cols. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis. *Histol Histopathol* 2011;26:1083-92.
  - 106 González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril* 2012a;98:520-8.
  - 107 González-Ramos R, Rocco J, Rojas C, Sovino H, Poch A, Kohen P, y cols. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients. *Fertil Steril* 2012b;97:645-51.
  - 108 Alvarado-Díaz CP, Núñez MT, Devoto L, González-Ramos R. Iron overload-modulated nuclear factor kappa-B activation in human endometrial stromal cells as a mechanism postulated in endometriosis pathogenesis. *Fertile Steril* 2015;103:439-47.
  - 109 Alvarado-Díaz CP, Núñez MT, Devoto L, González-Ramos R. Endometrial expression and in vitro modulation of the iron transporter divalent metal transporter-1: implications for endometriosis. *Fertile Steril* 2016;106:393-401.
  - 110 Kim HJ, Lee HS, Kazmi SZ, Hann HJ, Kang T, Cha J, Choi S, Swan H, Kim H, Lee YS, Ahn HS. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. *BJOG*. 2021 May 24.
  - 111 Vigano P, Somigliana E, Panina P, Rabbellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2012;18:248-59.
  - 112 Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, Laufer MR, Missmer SA. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25:1325-34.
  - 113 Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol* 2009;38:1143-53.
  - 114 Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, et al. 'Here comes the sun': pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25:728-33.
  - 115 Pitot MA, Bookwalter CA, Dudiak KM. Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Jun;45(6):1723-1740.
  - 116 Matalliotakis IM, Goumenou AG, Matalliotakis M, Arici A. Uterine anomalies in women with endometriosis. *Journal of Endometriosis*. 2010; 2(4):231-217.
  - 117 LaMonica R, Pinto J, Luciano D, Lyapis A, Luciano A. Incidence of septate uterus in reproductive-aged women with and without endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23:610-3.
  - 118 Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril* 2012;98:702e712
  - 119 Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Aug;104(8):948-50.

- 120 Moini A, Malekzadeh F, Amirchaghmaghi E, Kashfi F, Akhoond MR, Saei M, Mirbolok MH. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. *Arch Med Sci*. 2013 Jun 20;9(3):506-14.
- 121 Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):389-93
- 122 Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:534.e1-6
- 123 Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:451.e1-1
- 124 Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1997 Aug;90(2):264-8.
- 125 Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Vigano P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4: e006325. 5608 .
- 126 Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, Simonsen SE, Stanford JB, Byun J, Smith KR. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Jan;33(1):19-25.
- 127 Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, Vigano P. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013a;209:106.e1-10.
- 128 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21
- 129 Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32: 315-24
- 130 Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2005;127:275-81.
- 131 Koninckx, P.R., Ussia, A., Adamyan, L. et al. An endometriosis classification, designed to be validated. *Gynecol Surg* 2011; 8, 1-6.
- 132 Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(11):666-682.
- 133 Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280(4):529-38.
- 134 Maruyama S, Imanaka S, Nagayasu M, Kimura M, Kobayashi H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 253:191-197.
- 135 Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update*. 2021; dmab017.
- 136 Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008; 15(5):538-40.
- 137 Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 92(2):453-7
- 138 Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017; 32(7):1393-1401.
- 139 Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010; 94:1609-15.

- 140 Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, Carmona F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1941-1950.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2021.09.709. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34583009.
- 141 Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27349699.
- 142 Menakaya U, Reid S, Lu C, Gerges B, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Dec;48(6):786-795. doi: 10.1002/uog.15858. PMID: 26764187
- 143 Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24435778.
- 144 Culley L, Law C, Hudson N, et al. (2013) The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*, 19:625-39.
- 145 Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther.* 2018 Mar;35(3):408-423. doi: 10.1007/s12325-018-0667-3. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29450864; PMCID: PMC5859693.
- 146 Harada T, Taniguchi F, Onishi K. Obstetrical complications in women with endometriosis: a cohort study in Japan. 2016.
- 147 Chen I, Lalani S, Xie RH, Shen M, Singh SS, Wen SW. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. 2018. *Fertil Steril*, 109:142-7.
- 148 Fuentes, A, Escalona, J, Céspedes, P, Espinoza, A, Jhonson, M. Cecilia. Prevalencia de la endometriosis en mujeres sometidas a esterilización quirúrgica laparoscópica en un Hospital de Santiago de Chile. 2014. *Rev Med Chile*, 142, 16-19.
- 149 SEGO. Guía de atención a mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud. 2013: Madrid, España.
- 150 Huchon, C, Aubry, G, Ploteau, A, Fauconnier (2018) Specific clinical signs suggestive of endometriosis (excluding adenomyosis) and questionnaires of symptoms, pain and quality of life: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 10.1016, 02-022.
- 151 Jones, G, Jenkinson, C, Taylor, N, Mils, A, Kennedy, S. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. 2006. *Hum Rep*, 21, 2686-2693.
- 152 ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and gynecology.* 2018;132,6: e249-e258.
- 153 Seidman LC, Brennan KM, Rapkin AJ, Payne LA. Rates of Anovulation in Adolescents and Young Adults with Moderate to Severe Primary Dysmenorrhea and Those without Primary Dysmenorrhea. *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* 2018; 31(2):94-101.
- 154 Conejero C, Cabellos A, Schulín-Zeuthen C. Recomendaciones SOGIA: Dismenorrea. *Revista de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología Infantil y de la Adolescencia.* 2014;21(1):39.
- 155 Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2020;12(Suppl 1):7-17.
- 156 ESHRE. Guideline endometriosis. 2021.

- 157 Goncalves MO, Siufi Neto J, Andres MP, Siufi D, de Mattos LA, Abrao MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. 2021. 17;36(6):1492-1500. doi: 10.1093/humrep/deab085
- 158 Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2020;33,2:112-119.
- 159 Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220,4:354.e1-354.e12.
- 160 Hernández Marcelino. *Perinatol reprod hum*. 2009;23:25-29
- 161 Dessole M, Benedetto Melis G, Angioni S. Endometriosis in adolescence. *Obstetrics and Gynecology international*. 2012;2012.
- 162 Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2015;19,2.
- 163 Guerriero S, Condous G, Van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48,3:318-32.
- 164 Nezhat CH. *Endometriosis in Adolescents A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management*. 1.<sup>a</sup> ed. Ceana H. Nezhat; 2020.
- 165 Sachedina A, ABU Bakar M, Dunford AM, Morris A, NUR Azurah AG, Grover SR. Dysmenorrhea in young people: Experiences from a tertiary center with a focus on conservative management. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021;47:352-358.
- 166 *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- 167 Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative Medical Therapy After Surgical Treatment of Endometriosis: From Adjuvant Therapy to Tertiary Prevention. *journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21,3:328-34.
- 168 Jarrell J. Endometriosis and abdominal myofascial pain in adults and adolescents. *Current pain and headache reports*. 2011;15,5:368-76.
- 169 Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:257-263.
- 170 Goncalves M, Neto J, Andres M, Siufi D, Mattos L, Abrao M. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2021 May 17;36(6):1492-1500.
- 171 Nisenblat V, Bossuyt P, Farquhar C, Johnson N, Hull M. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Feb 26;2(2):CD009591.
- 172 Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische A, Roseau G, Leconte M, Borghese B, Chapron C. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod*. 2009 Mar;24(3):602-7.
- 173 Leon M, Vaccaro H, Alcazar JL, Martinez J, Gutierrez J, Amor F, Iturra A, Sovino H. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):315-321.
- 174 Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2014;102(1). 143-50.e2.
- 175 Menakaya U, Reid S, Infante F, Condous G. Systematic evaluation of women with suspected endometriosis using a 5-domain sonographically based approach. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 937-947.

- 176 Reid S, Condous G. Update on the ultrasound diagnosis of deep pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 209. 2017. 50-54.
- 177 Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, Jurkovic D. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? *Hum Reprod* 2015;30(12):2802-7.
- 178 Goncalves MO, Dias JA, Podgaec S, Averbach M, Abrao M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 156-160.
- 179 Working group of ESGE, ESHRE and WES, E Saridogan, C Becker, A Feki, G Grimbizis, L Hummelshoj, J Kecktein, M Nisolle, V Tanos, U Ulrich, N Vermeulen, R Leon De Wilde. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part I: Ovarian Endometrioma. *Human Reproduction Open*. 2017. 1-6.
- 180 Working group of ESGE, ESHRE and WES, J Kecktein, C M Becker, M Canis, A Feki, GF Grimbizis, L Hummelshoj, M Nisolle, H Roman, E Saridogan, V Tanos, C Tomassetti, U Ulrich, N Vermeulen, R Leon De Wilde. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part II: deep Endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2020:1-25.
- 181 Hudelist G, K.H. Oberwinkler, C.F. Singer, F. Tuttlies, G. Rauter, O. Ritter, and J. Keckstein. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Human reproduction*, 2009. 24;5:1018-1024.
- 182 Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, Bornshtein N, Boujenah J, Brillac T, Chabbert-Buffet N, Chauffour C, Clary N, Cohen J, Decanter C, Denouël A, Dubernard G, Fauconnier A, Fernandez H, Gauthier T, Golfier F, Huchon C, Legendre G, Loriau J, Mathieu-d'Argent E, Merlot B, Niro J, Panel P, Paparel P, Philip CA, Ploteau S, Poncelet C, Rabischong B, Roman H, Rubod C, Santulli P, Sauvan M, Thomassin-Naggara I, Torre A, Wattier JM, Yazbeck C, Bourdel N, Canis M. Management of endometriosis CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018. 47:265-274.
- 183 Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2008 Nov;23(11):2452-7.
- 184 Reid S, Lu C, Casikar I, Reid G, Abbott J, Cario G, Chou D, Kowalski D, Cooper M, Condous G. Prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using a new real-time dynamic transvaginal ultrasound technique: the sliding sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jun;41(6):685-91.
- 185 Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Mar;291: 611-21.
- 186 Mendez R, Barrera O. Magnetic resonance imaging of pelvic endometriosis. *Radiologia*. 2017 Jul-Aug; 59(4): 286-296.
- 187 Bazot M, Bharwani, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, Manganaro L, Buñesch L, Kido A, Togashi K, Thomassin-Naggara I, Rockall AG. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* (2017) Jul; 27: 2765-2775.
- 188 Lorusso F, Scioscia M, Rubini D, Stabile Ianora AA, Scardigno D, Leuci C, De Ceglie M, Sardaro A, Lucarelli N, Scardapane A. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights Imaging*. 2021 Jul 22;12(1):105.
- 189 2019 by the American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for Documentation of an Ultrasound Examination. *J Ultrasound Med* 2020:39E1-E4
- 190 Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*. 2018;110(1):137-52. e1.
- 191 Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51:68-91.

- 192 Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD001019-CD.
- 193 Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, Middleton LJ, Koscielniak M, Szubert W, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2020;396(10255):909-17.
- 194 Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and Sterility.* 2017;107(3):533-6.
- 195 Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):265-74.
- 196 Organization WH. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* 5th edition ed: World Health Organization; 2015.
- 197 Organization WH. *Selected practice recommendations for contraceptive use.* 3rd ed: World Health Organization; 2016.
- 198 Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Canis M, Collinet P, Fritel X, Geoffron S, et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2018;46(3):267-72.
- 199 Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2019;24(1):61-70.
- 200 Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility.* 2017;108(5):798-805.
- 201 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertility and Sterility.* 2008;90(5):1583-8.
- 202 Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2013;92(1):8-16.
- 203 Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;214(2):203-11.
- 204 Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2013;92(2):125-36.
- 205 Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Frattaruolo MP, Vercellini P. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2017;18(15):1569-81.
- 206 Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception.* 2016;94(3):202-15.
- 207 Laura K, Katharina D, Committee obotG. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;358:j4227.
- 208 Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Pelvic Endometriosis-Related Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2012;119(3).
- 209 Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *Journal of International Medical Research.* 2013;41(3):548-58.

- 210 Margatho D, Mota Carvalho N, Eloy L, Bahamondes L. Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2018;23(5):344-50.
- 211 Donnez J, Dolmans M-M. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(5):1085.
- 212 Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*. 2021;397(10276):839-52.
- 213 Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):630-42.
- 214 As-Sanie S, Becker CM, N J, B.A L, M.S A, E.L. B, et al. Efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (spirit 2). *Fertility and Sterility*. 2020;114:e77.
- 215 Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;290(3):513-23.
- 216 Deguara CS, Pepas L, Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(4):241-244
- 217 Roman JD. Surgical treatment of endometriosis in private practice: cohort study with mean follow-up of 3 years. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17(1):42-46
- 218 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(4):696-700
- 219 Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5. year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18(9):1922-1927
- 220 Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; 118 (3): 292-8.
- 221 Koninckx P, Ussia A. "Centers of Excellence in endometriosis surgery" or "Centers of Excellence in endometriosis"? *Gynecol Surg* 2010; 7: 109.
- 222 Wattiez, A., Puga, M., Albornoz, J., & Faller, E. Surgical strategy in endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2013 27(3), 381-392.
- 223 Flyckt, Rebecca, Suejin Kim, and Tommaso Falcone. "Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain." *Seminars in reproductive medicine*. Vol. 35. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2017.
- 224 Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD01103
- 225 Donnez, O., & Roman, H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*, 2017 108(6), 931-942.
- 226 Roman, H., Bubenheim, M., Huet, E., Bridoux, V., Zacharopoulou, C., Daraï, E., et al. Conservative surgery versus colorectal resection in deep endometriosis infiltrating the rectum: a randomized trial. *Hum Reprod*, 2017. 33(1), 47-57.
- 227 Koninckx P, Ussia A. "Centers of Excellence in endometriosis surgery" or "Centers of Excellence in endometriosis"? *Gynecol Surg* 2010; 7: 109.
- 228 Larraín D, Prado J, Buckel H, Mondión M, Veronesi V, Rojas I. Significant improvement in diagnosis and surgical management of deep-infiltrating endometriosis after formation of a specialized unit: A Chilean experience. *J Gynecol Surg* 2018; 35



- 229 Kjer JJ, Kristensen J. Treatment of endometriosis in Danish hospitals. *Ugeskr Laeger*. 2008 Jan 14;170(3):143-5.
- 230 LucianoKoninckx P, Ussia A. Now is the time to become an “Centers of Excellence in endometriosis specialist. *Newsoc 2015; Jul-Sept:surgery*” or “Centers of Excellence in endometriosis”? *Gynecol Surg 2010; 7: 109*.
- 231 Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015 May-Jun;21(3):329-39.
- 232 Ballester, M., Roman, H., Mathieu, E., Touleimat, S., Belghiti, J., & Daraï, E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017 209, 95-99
- 233 Miranda-Mendoza, I., Kovoov, E., Nassif, J., Ferreira, H., & Wattiez, A. Laparoscopic surgery for severe ureteric endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012 165(2), 275-279.
- 234 Kovoov, E., Nassif, J., Miranda-Mendoza, I., & Wattiez, A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim invasive gynecol*, 2010 17(5), 600-604.
- 235 Ignacio Miranda-Mendoza, Paz Navarrete-Rey, Natalia Moreno, Luis Aravena, Mauricio Díaz, Mario Abedrapo. Resección intestinal por endometriosis severa, diagnóstico y tratamiento luego de la introducción de la Unidad de Endometriosis: revisión de 18 años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol 2021, 86 (3)*.
- 236 Durruty G., Larraín D, Cuello M., Pomés C., Vidal H., Vergara A., Leiva W. Endometriosis profunda del tabique rectovaginal con compromiso intestinal: manejo quirúrgico con resección segmentaria de rectosigmoideas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008, 73. 3.
- 237 Bourdel N, Cognet S, Canis M, Berdugo O, Botchorishvili R, Rabischong B, et al. Laparoscopic ureteroneocystostomy: be prepared! *J Minim Invasive Gynecol 2015; 22 (5): 827-33*.
- 238 Zanelotti A, Decherney AH. Surgery and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*.2017 Sep;60(3):477-484.
- 239 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril 2014;101(4):927-935*
- 240 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. *Fertil Steril 1998;70(6):1176-1180*.
- 241 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. *Fertil Steril 2004;82(6):1633-1637*.
- 242 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. *Fertil Steril 2011;96(1):251-254*
- 243 Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev 2008;16(2):CD004992*
- 244 Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Verrelli L, Donato VD, Marchetti C, Panici PB. Management of Endometriomas. *Semin Reprod Med*. 2017 Jan;35(1):25-30. doi: 10.1055/s-0036-1597126. Epub 2016 Dec 7. Erratum in: *Semin Reprod Med*. 2017 Jul;35(4):390-392. PMID: 27926971.
- 245 ASRM. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion.2012. *Fertil Steril 2012*.
- 246 Missmer S. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004.
- 247 Ziegler D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010.

- 248 Vercellini P. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs*. 2009.
- 249 Vercellini P. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*. 2008.
- 250 Bafort C. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.
- 251 Hodgson R. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. 2020.
- 252 Jin X, Beguerie JR. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;53(3):303-8.
- 253 Somigliana E. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. 2017.
- 254 NICE. Fertility problems: assessment and treatment. 2013.
- 255 Alborzi S. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. 2019.
- 256 Hart R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. 2008.
- 257 Rubod C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récurrence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. *RPC Endométriase CNGOF-HAS*. 2013.
- 258 Meuleman C. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011.
- 259 Somigliana E. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*. 2015.
- 260 Ziegler D. Assisted reproduction in endometriosis. 2019;ScienceDirect.
- 261 Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertility and sterility*. 1997;68(1):8-12.
- 262 Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstetrics and gynecology*. 1993;82(5):780-6.
- 263 Van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(5):590-8.
- 264 Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(4):266-75.
- 265 Surrey ES. Endometriosis-related infertility: the role of the assisted reproductive technologies. *BioMed research international*. 2015;2015.
- 266 Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1148-55.
- 267 Harb H, Gallos I, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(11):1308-20.
- 268 Opøien H, Fedorcsak P, Åbyholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reproductive biomedicine online*. 2011;23(3):389-95.
- 269 Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;209:86-94.
- 270 Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive te-

- chnology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):79-88.
- 271 Şükür YE, Özmen B, Yakıştıran B, Atabekoğlu CS, Berker B, Aytaç R, et al. Endometrioma surgery is associated with increased risk of subsequent assisted reproductive technology cycle cancellation; a retrospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;41(2):259-62.
- 272 Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze P-A, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines-Short version. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2018;47(7):265-74.
- 273 Chen I, Lalani S, Xie R-h, Shen M, Singh SS, Wen S-W. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertility and sterility*. 2018;109(1):142-7.
- 274 Cobo A, Giles J, Paoelli S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertility and sterility*. 2020;113(4):836-44.
- 275 Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(3):368-72.
- 276 Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Makieva S, Scarfone G, Cribiù FM, Parazzini F, Somigliana E. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:151-168.
- 277 Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10(1):1-72.
- 278 Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The Association between Endometriosis, Tubal Ligation, Hysterectomy and Epithelial Ovarian Cancer: Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 14;13(11):1138.
- 279 Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, pp. 1-28, 2020
- 280 Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis (*Obstet Gynecol* 2018;0:1-8)
- 281 Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Chang-Claude J, Hein R, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Larson MC, Schildkraut JM, Palmieri RT, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Titus LJ, Ziogas A, Brewster W, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Ramus SJ, Anderson AR, Brueggmann D, Fasching PA, Gayther SA, Huntsman DG, Menon U, Ness RB, Pike MC, Risch H, Wu AH, Berchuck A; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
- 282 Kurman RJ, Shih IeM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016; 186:733-47.
- 283 Paik ES, Kim TJ, Choi CH, Kim BG, Bae DS, Lee JW. Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *J Gynecol Oncol*. 2018 Mar;29(2):e18.
- 284 Barreta A, Sarian L, Ferracini AC, Eloy L, Brito ABC, de Angelo Andrade L, Derchain S. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: Population Characteristics and Prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Sep;28(7):1251-1257.
- 285 Ren T, Wang S, Sun J, Qu JM, Xiang Y, Shen K, Lang JH. Endometriosis is the independent prognostic factor for survival in Chinese patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Ovarian Res*. 2017 Oct 3;10(1):67.
- 286 Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature *Archives of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05445-1>
- 287 Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, Pukkala E, Heikinheimo O. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):1095-1102.

- 288 Níguez Sevilla I, Machado Linde F, Marín Sánchez MDP, Arense JJ, Torroba A, Nieto Díaz A, Sánchez Ferrer ML. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2019 Jul;30(4):e63.
- 289 Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124(1):164-9.
- 290 L. Benoit, L. Arnould, N. Cheynel et al., "Malignant extra- ovarian endometriosis: a review," *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 32, no. 1, pp. 6- 11, 2006.
- 291 Krawczyk, N., Banys-Paluchowski, M., Schmidt, D., Ulrich, U., & Fehm, T. (2016). Endometriosis- associated malignancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76(02), 176-181.
- 292 Endometriosis y carcinoma de celulas claras. Reporte de caso. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2018; 83(2): 199 - 202
- 293 Ruiz, M. P., Wallace, D. L., & Connell, M. T. (2015). Transformation of Abdominal Wall Endometriosis to Clear Cell Carcinoma. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2015.
- 294 Taburiaux L, Pluchino N, Petignat P, Wenger JM. Endometriosis-Associated Abdominal Wall Cancer: A Poor Prognosis? *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Nov;25(9):1633-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000556. PMID: 26448542.
- 295 A nationwide cohort study on the risk of non-gynaecological cancers in women with surgically verified endometriosis. doi: 10.1002/ijc.31721
- 296 Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori F.A, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, Masala G, Caini S. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 134 (2019) 72-81
- 297 Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, Pukkala E, Heikinheimo O. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018 Jun;131(6):1095-1102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002624. PMID: 29742675.
- 298 Wei J, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:553-68
- 299 Kurman RJ, Shih leM. The dualistic model of ovarian carcino- genesis revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016; 186:733-47.
- 300 Thomsen LH, Henrichsen Schnack T, Buchardi K, Hummelshoj L, Missmer SA, Forman A, Blaakaer J. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review
- 301 Yachida N, Yoshihara K, Yamaguchi M, Suda K, Tamura R, Enomoto T. How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 22;13(6):1439.
- 302 Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, Mikhaylenko EV, Nikolenko VN, Neganova ME, Klochkov SG, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020 Jun;37(6):2580-2603.
- 303 Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, Cibula D, Concin N, Fischerova D, Froyman W, Gallardo Madueño G, Lemley B, Loft A, Mereu L, Morice P, Querleu D, Testa AC, Vergote I, Vandecaveye V, Scambia G, Fotopoulou C. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jul;31(7):961-982.
- 304 Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303.
- 305 Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, . Amso NN, Apostolidou S, Benjamin E, Cruickshank D et al.Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative. *Trial of Ovarian Cancer Screening (UK).*

- 306 Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Feb 13;319(6):588-594. doi: 10.1001/jama.2017.21926.
- 307 Buhling KJ, et al. The role of transvaginal ultrasonography for detecting ovarian cancer in an asymptomatic screening population: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1259-1268. PMID: 2835755.
- 308 Guía de Atención a mujeres con endometriosis en el sistema nacional de salud España 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Centro de Publicaciones. Madrid. <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENDOMETRIOSIS.pdf>
- 309 Bourdel N, Chauvet P, Billone V, Douridas G, Fauconnier A, Gerbaud L, Canis M. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS One*. 2019 Jan 10;14(1):e0208464.
- 310 Edgardo Rolla , Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis and treatment;2019 Apr 23;8:Rev-529.;<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069056>
- 311 Stefan Peter Renner, Susanne Rix, Alexander Boosz, Johannes Hugo Lermann, Pamela L. Strissel, Falk Clemens Thiel, Peter Oppelt, Matthias W. Beckmann & Peter Andreas Fasching (2010) Preoperative pain and recurrence risk in patients with peritoneal endometriosis, *Gynecological Endocrinology*, 26:3, 230-235
- 312 Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016 Jan-Feb;22(1):70-103.
- 313 Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017 Jul 1;23(4):481-500.
- 314 Navarro R, Poder L, Sun D, Jha P. Endometriosis in pregnancy. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Jun;45(6):1741-1753.
- 315 Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):527-536.
- 316 Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. *Jama*. 2021;325(23):2381-91.
- 317 Levesque A, Riant T, Ploteau S, Rigaud J, Labat JJ, Convergences PPN. Clinical Criteria of Central Sensitization in Chronic Pelvic and Perineal Pain (Convergences PP Criteria): Elaboration of a Clinical Evaluation Tool Based on Formal Expert Consensus. *Pain Med*. 2018;19(10):2009-15.
- 318 Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Seminars in reproductive medicine*. 2017;35(1):88-97.
- 319 Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *Journal of pain research*. 2019;12:1447-56.
- 320 Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. *Current rheumatology reviews*. 2015;11(2):146-66.
- 321 Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;51:53-67.
- 322 Giamberardino MA, Tana C, Costantini R. Pain thresholds in women with chronic pelvic pain. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014;26(4):253-9.
- 323 Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823.
- 324 Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R, et al. No. 164-Consensus Guidelines for the

- Management of Chronic Pelvic Pain. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2018;40(11):e747-e87.
- 325 Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstetrics and gynecology.* 2020;135(3):e98-e109.
- 326 Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *American family physician.* 2016;93(5):380-7.
- 327 Bonnema R, McNamara M, Harsh J, Hopkins E. Primary care management of chronic pelvic pain in women. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2018;85(3):215-23.
- 328 Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2005;117(21-22):761-8.
- 329 Manríquez G V, Sandoval S C, Lecannelier A J, Naser N M, Guzmán R R, Valdevenito S R, et al. NEUROMODULACIÓN EN PATOLOGÍAS DE PISO PÉLVICO. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2010;75:58-63.
- 330 Awad E, Ahmed HAH, Yousef A, Abbas R. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: within subject design. *Journal of physical therapy science.* 2017;29(12):2112-5.
- 331 Febbraio MA. Exercise and inflammation. *J Appl Physiol (1985).* 2007 Jul;103(1):376-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00414.2007. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446409.
- 332 Fuentes Porras JS, Sepúlveda Agudelo J. Abordaje integral del dolor pélvico crónico: revisión de la literatura. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2014;79:330-9.
- 333 Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *American journal of epidemiology.* 2003;158(2):156-64.
- 334 Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY).* 2017;23(1):45-52.
- 335 Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Haeberlin F, et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England).* 2018;33(8):1459-65.
- 336 Srinivasan M, Torres JE, McGeary D, Nagpal AS. Complementary and Alternative (CAM) Treatment Options for Women with Pelvic pain. *Current physical medicine and rehabilitation reports.* 2020;8(3):240-8.
- 337 Meissner K, Schweizer-Arau A, Limmer A, Preibisch C, Popovici RM, Lange I, et al. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology.* 2016;128(5):1134-42.
- 338 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(10):e0186616.
- 339 Leung L. Neurophysiological basis of acupuncture-induced analgesia--an updated review. *Journal of acupuncture and meridian studies.* 2012;5(6):261-70.
- 340 Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine.* 2017;51(2):199-213.
- 341 Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics.* 2007;45(2):27-37.
- 342 Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677-85.
- 343 Rondanelli M, Faliva MA, Miccono A, Naso M, Nichetti M, Riva A, et al. Food pyramid for subjects with chronic pain: foods and dietary constituents as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Nutrition*

- research reviews. 2018;31(1):131-51.
- 344 Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med*. 2015 Dec;16(12):2243-55. doi: 10.1111/pme.12853. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26177393.
- 345 Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382:1244-56.
- 346 Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019(4):354-64.
- 347 Endometriosis. OMS 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- 348 Blasco-Amaro JA, Sabalette-Moya T, Carlos-Gil AM, Castro-Campos JL, Molina-Linde JM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP. Modelo de atención a las mujeres con endometriosis. Revisión sistemática de guías de práctica clínica. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2020.
- 349 National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. Guidance [Internet]. London: NICE; 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>
- 350 Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad, MINSAL 2015. [http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/827/GUIA-PARA-EL-ESTUDIO-Y-TRATAMIENTO-DE-LA-INFERTILIDAD\\_2015-FF1.pdf](http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/827/GUIA-PARA-EL-ESTUDIO-Y-TRATAMIENTO-DE-LA-INFERTILIDAD_2015-FF1.pdf)
- 351 Saridogan E, Byrne D: The British Society for Gynaecological Endoscopy Endometriosis Centres Project. *Gynecol Obstet Invest* 2013, E-pub ahead of print. Ebert AD, Ulrich U, Keckstein J, Müller M, Schindler AE, Sillem M, Tinneberg HR, De Wilde RL, Schweppe KW: Implementation of certified endometriosis centers: 5-year experience in German-speaking Europe. *Gynecol Obstet Invest* 2013, E-pub ahead of print. D'Hooghe TM, Hummelshoj L: Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Hum Reprod* 2006;21:2743-2748.
- 352 Saridogan E, Byrne D: The British Society for Gynaecological Endoscopy Endometriosis Centres Project. *Gynecol Obstet Invest* 2013, E-pub ahead of print.



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

