

CASO CLÍNICO

Endometriosis un desafío en Ginecología y Obstetricia

María Fernanda Calderón León¹, José Manuel Vélez Macías¹, Edison Joao Choca Varela², David Xavier Toro Castillo², Yris Alicia Murillo Loaiza²

1. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Guayaquil, Ecuador.
2. Médico General graduado en Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Correspondencia: María Fernanda Calderón León

Correo electrónico: dracalderonleon@hotmail.es

Dirección: Av. Delta y Av. Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

Código postal: EC090510

Teléfono: (593) 42284505

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4121-6006>

Fecha de recepción: 16-04-2022

Fecha de aprobación: 31-05-2022

Fecha de publicación: 30-06-2022

Membrete Bibliográfico

Calderón F. Endometriosis un desafío en Ginecología y Obstetricia. Rev Med Ateneo, 2022; 24. (1) , pág. 68-78

Artículo Acceso Abierto

RESUMEN

La endometriosis se define por la presencia de tejido, glándulas y estroma similar al endometrio, localizado fuera del útero, conocido como endometrio eutópico, cuya porción luminal se rompe y se derrama durante la menstruación en los órganos donde se encuentra ubicado, produciendo síntomas como dolor pélvico, dispareunia, dismenorrea, disuria, estreñimiento y/o diarrea, depresión, fatiga e infertilidad, convirtiéndolo en un trastorno ginecológico crónico, inflamatorio, que afecta a la salud general, sexual y reproductiva de la mujer. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión completa y actualizada sobre la endometriosis, su etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Se presenta el caso clínico, de paciente femenino de 32 años de edad con embarazo de 39 semanas, que es intervenida quirúrgicamente, realizándose operación cesárea segmentaria, por presentar diagnóstico de embarazo a término, trabajo de parto y ruptura prematura de membranas. Se inicia incisión de Pfannenstiel por planos desde piel, a nivel de tejido celular subcutáneo y aponeurosis, se visualiza tejido endometrial comprobado macroscópicamente y a través de estudio histopatológico, compatible con endometriosis.

Se realizó una revisión científica bibliográfica, basada en la evidencia actualizada sobre endometriosis, se ejecutó una búsqueda exhaustiva de la literatura, en bases de datos reconocidas tales como PubMed, Scielo, Springer Link, Elsevier, Wile Online Library Scopus y Epistemonikos, con los siguientes comandos: endometriosis, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, recopilándose material de alta relevancia, publicados en idioma inglés y español.

Los resultados mostraron que las pacientes con endometriosis presentan múltiples síntomas que afectan la calidad de vida sexual y reproductiva, el diagnóstico de endometriosis se realiza mediante historia clínica, diagnóstico por imágenes: ecografía y resonancia magnética nuclear, y también mediante laparoscopia exploratoria.

El tratamiento puede iniciarse con anticonceptivos orales combinados o con progestina sola, también se puede utilizar antagonistas de la GNRH, pero no se recomienda su uso prolongado por el riesgo de desmineralización ósea. Se concluye que la endometriosis es una patología que engloba un conjunto de afecciones no solo físicas si no también psicológicas ya que afecta la calidad de vida de una mujer, que además de padecer dolor pélvico acíclico, también puede presentar infertilidad y depresión, su diagnóstico en primera instancia es clínico, y su tratamiento es hormonal.

Palabras Clave: Cesárea, Endometriosis, Endometrioma, Reporte de caso.

ABSTRACT

Endometriosis is defined by the presence of tissue, glands and stroma similar to the endometrium, located outside the uterus, known as eutopic endometrium, whose luminal portion is broken and spilled during menstruation in the organs where it is located, producing symptoms such as pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea, dysuria, constipation and/or diarrhea, depression, fatigue and infertility, turning it into a chronic gynecological disorder, inflammatory, affecting the overall sexual and reproductive health of women. The aim of this work is to perform a complete and updated review on endometriosis its etiology, clinical picture, diagnosis and treatment.

We present the clinical case of a 32-year-old female patient with a 39-week pregnancy who underwent a segmental cesarean section due to the diagnosis of pregnancy at term, labor and premature rupture of membranes. Pfannenstiel incision is initiated by planes from the skin, at the level of subcutaneous cell tissue and aponeurosis, macroscopically proven endometrial tissue is visualized and through histopathological study, compatible with endometriosis.

A scientific literature review was conducted, based on updated evidence on endometriosis, an exhaustive search of the literature was performed, in recognized databases such as PubMed, Scielo, Springer Link, Elsevier, Wile Online Library Scopus and epistemonikos, with the following commands: endometriosis, diagnosis and treatment of endometriosis, collecting material of high relevance, published in English and Spanish.

The results showed that patients with endometriosis present multiple symptoms that affect the quality of sexual and reproductive life, the diagnosis of endometriosis is made by clinical history, diagnostic imaging: ultrasound and nuclear magnetic resonance, and also through exploratory laparoscopy.

Treatment may be started with combined oral contraceptives or progestin alone, RHRD antagonists may also be used, but prolonged use is not recommended due to the risk of bone demineralization is concluded that Endometriosis is a pathology that encompasses a set of conditions not only physical but also psychological as it affects the quality of life of a woman, who in addition to suffering from acyclic pelvic pain, can also present infertility and depression, its diagnosis in the first instance is clinical, and its treatment is hormonal.

Key words: Cesarean section, Endometriosis, Endometrioma, Case report.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis, es un trastorno ginecológico crónico, inflamatorio, de alta incidencia y con grave repercusión en la salud sexual, reproductiva y general de la mujer. Afecta aproximadamente al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva (1).

Se define por la presencia de tejido, glándulas y estroma similar al endometrio localizado fuera del útero, conocido como endometrio ectópico, cuya porción luminal se rompe y se derrama durante la menstruación (2). Sus causas siguen siendo inciertas, pero se asocia a factores hormonales, neurológicos e inmunológicos como implicados en los mecanismos que contribuyen al desarrollo de los síntomas (3)(4).

La endometriosis puede ocurrir en varias formas tales como, quistes endometriósicos ováricos, endometriosis infiltrante profunda y lesiones peritoneales superficiales (1)

Existen dos teorías principales sobre la endometriosis (5).

1. Teoría de trasplante: la endometriosis se desarrolla debido a la metástasis eutópica del endometrio en sitios distintos, por la diseminación hematógena o linfática.
2. Teoría in situ: se refiere a endometriosis causada por metaplasia celómica, transformación del mesotelio peritoneal en endometrio glandular u origen embriológico

La formación de tejidos endometriósicos en sitios ectópicos dependen de procesos biológicos como adhesión, proliferación, invasión celular, inflamación local, desregulación inmune, neoangiogénesis y crecimiento de nuevas fibras nerviosas, estimuladas por mediadores inflamatorios, estas últimas, son responsables del dolor crónico en las pacientes con endometriosis (6).

Estudios epidemiológicos informan que las mujeres con lesiones de endometriosis tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, mama, melanoma, asma, artritis reumatoide y enfermedades cardiovasculares (4).

Clínicamente se caracteriza por dispareunia, dolor en la micción, dolor al defecar, diarrea o estreñimiento, infertilidad, depresión, fatiga y dolor pélvico crónico debilitante, pero cabe recalcar que este último no se manifiesta en todas las mujeres con endometriosis (1)

El diagnóstico de endometriosis solo se considera definitivo cuando se confirma la presencia de tejido similar al endometrio, fuera del útero, durante la cirugía, el reconocimiento de las lesiones sutiles varía con el interés y la experiencia del cirujano, y la confirmación patológica varía con el método de biopsia y con la precisión del procesamiento de estas lesiones (4).

El sistema de puntuación más utilizado para estadificar esta enfermedad, es el propuesto por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), para determinar la etapa de la endometriosis, tipo, ubicación, apariencia, profundidad de la invasión de las lesiones, grado de enfermedad y adherencias. El tratamiento de la endometriosis depende de los síntomas, la edad de la paciente, la extensión y ubicación de las lesiones (7).

El enfoque terapéutico principal incluye cirugía, farmacoterapia y tratamiento a largo plazo (8)(9). La intervención quirúrgica está destinada a destruir o extirpar las lesiones endometriósicas ectópicas, lo cual generalmente aumenta el alivio del dolor en algunas mujeres, pero no en todas. Aunque esta opción, elimina por completo todas las lesiones endometriósicas ectópicas visibles, existen tasas de recurrencia de hasta el 50% dentro de los cinco años posteriores a la cirugía (5)

El tratamiento farmacológico más común consiste en la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para controlar los síntomas del dolor, combinados con anticonceptivos orales (1)

La terapia hormonal tiene como objetivo inducir hipoestrogenemia, inhibición de la proliferación tisular e inflamación (10). Los tratamientos de segunda línea incluyen la monoterapia con progestina y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (11).

La etiología de la endometriosis extra pélvica es aún más incierta, el caso que se presenta llama mucho la atención por tratarse de una paciente gestante a la que se le realiza la operación cesárea por encontrarse a término, y que durante el procedimiento se evidencia endometriosis profunda, comprobado macroscópicamente y a través de estudio histopatológico.

Objetivo: Realizar una revisión completa y actualizada sobre la endometriosis, su etiología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y presentación de caso clínico.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión científica bibliográfica, basada en la evidencia actualizada sobre endometriosis, se ejecutó una búsqueda exhaustiva de la literatura, en bases de datos reconocidas tales como PubMed, Scielo, Springer Link, Elsevier, Wile Online Library, Scopus, con los siguientes comandos: endometriosis, diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, recopilándose material de alta relevancia, publicados en idioma inglés y español.

Caso Clínico: Paciente femenino de 32 años de edad, antecedentes personales patológicos: preeclampsia severa, no refiere alergias, grupo sanguíneo A positivo, antecedentes gineco obstétricos menarquia a los 12 años, gestas 01, cesáreas 01, periodo intergenésico 15 años, realizó 5 controles prenatales en su embarazo actual, ingresa al hospital gineco obstétrico por presentar embarazo de 38 semanas, trabajo de parto, ruptura prematura de membranas, oligoamnios moderado y cesárea anterior una vez, refirió trastornos urinarios recurrente durante el embarazo como disuria, polaquiuria, acompañadas de dolor pélvico.

Exámenes de laboratorio: HIV: no reactivo VDRL no reactivo, glóbulos blancos 8.200 neutrófilos 74.1 %, Hemoglobina 13,3 g/dl Hematocrito 40,5% y plaquetas 174.000 xmm³

Se realiza cesárea segmentaria, al iniciar disección por planos a nivel de tejido celular subcutáneo se observa la presencia de tejido endometrial lo cual dificultaba la disección por generar sangrado excesivo, se realiza control de hemostasia con suturas hemostáticas, se continua disección a nivel de aponeurosis se continua observando presencia de tejido endometrial, lo que indicó que se trataba de un cuadro agregado de endometriosis severa que invadía tejido celular subcutáneo, aponeurosis, músculo, ovarios, trompas de Falopio, útero, intestino grueso. situación que genera un sangrado mayor a lo habitual, mayor tiempo quirúrgico y mayor morbilidad.

Se procedió a disección por planos y hemostasia, se realizó histerotomía tipo Kerr; a nivel de útero, trompas, cuerpo y ovarios se observaron signos de endometriosis severa, se realizó extracción de recién nacido sexo femenino, Apgar 8¹,9⁵ de 39 semanas de gestación con un peso de 2854 gramos, talla 49 cm, perímetro cefálico 32 cm.

Se procedió a extracción de placenta completa sin novedad, limpieza de cavidad uterina, histerorrafia por planos.

Se realizó exeresis de focos endometriósicos a nivel de fosa pre vesical, a nivel de músculo y aponeurosis, se envían muestras a patología.

Síntesis por planos hasta piel, no se deja dren.

A las 48 horas de postquirúrgicos la paciente presenta dolor en sitio quirúrgico, distensión abdominal, se realiza ecografía de partes blandas la cual reporta imagen compatible con seroma / hematoma. Es intervenida quirúrgicamente por presentar seroma sub aponeurótico, se retiran puntos a nivel de piel, tejido celular subcutáneo y aponeurosis, se evidencia salida de líquido serohemático en moderada cantidad, se liberan puntos en parte media e infraumbilical de aponeurosis, se realiza lavado con solución salina 0.9%, hemostasia de pequeños vasos.

Se colocan puntos a nivel de tejido celular subcutáneo en el lecho infraumbilical y se aproxima a este mismo nivel aponeurosis con prolene 1, puntos separados, subcutáneo con vicryl 2/0 puntos separados y piel con nylon 3/0, se deja dren el cual se fija con seda 2/0.

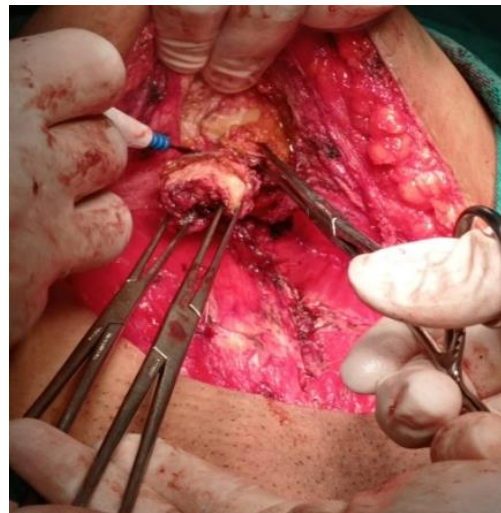
Paciente evoluciona favorablemente siendo dada de alta a las 72 horas previo retiro de dren.

IMÁGENES

A



B



Descripción:

- A) se observa tejido endometrial invadiendo tejido celular subcutáneo.
- B) exeresis de focos endometriósicos a nivel de aponeurosis

Fuente: Dra. María Fernanda Calderón León

RESULTADOS:

Gráfico No.1: diagnóstico de endometriosis (12)

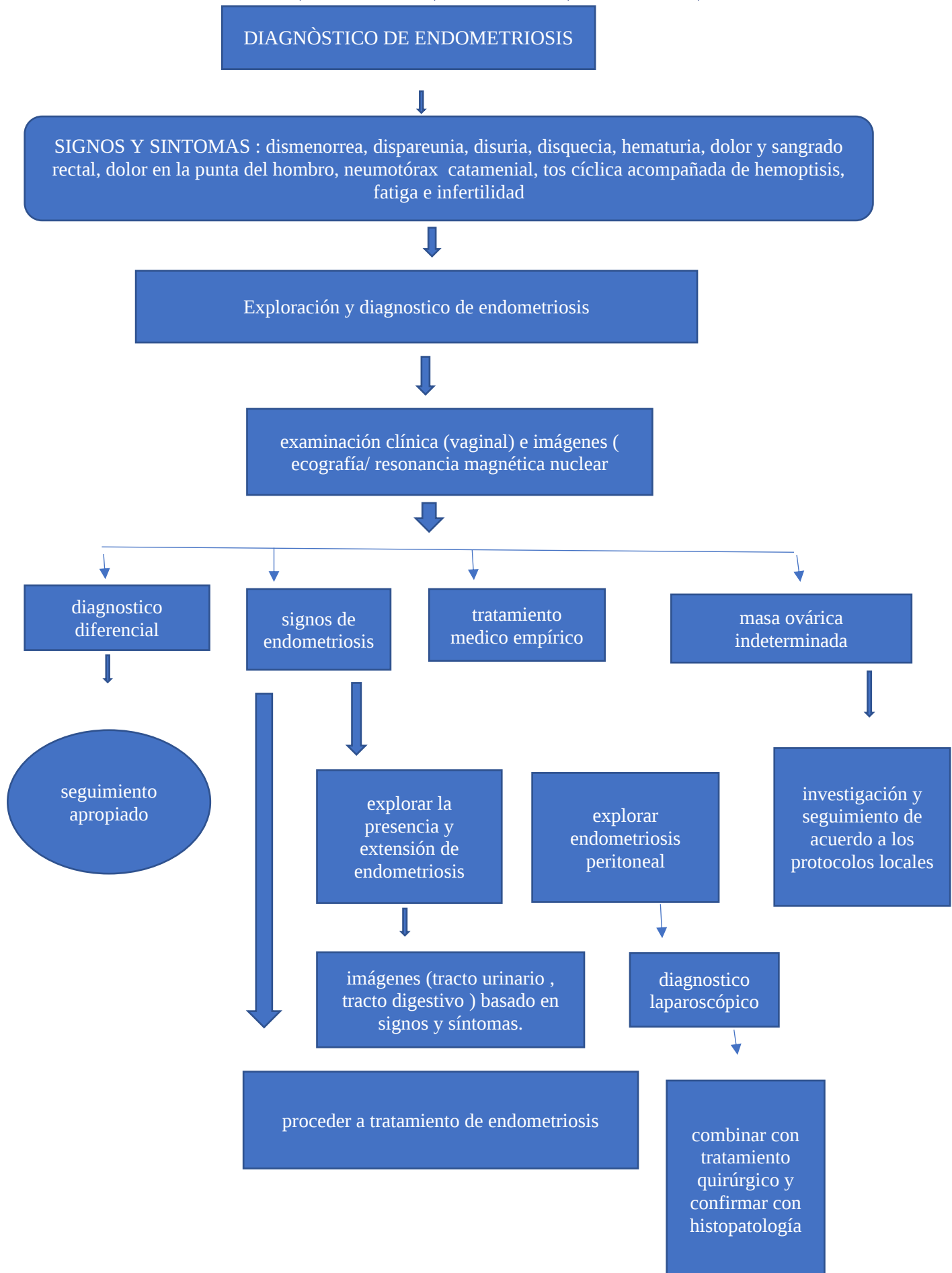


Tabla No. 1 (13)

ESTUDIOS QUE EVALUARON LA SATISFACCIÓN EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO SINTOMÁTICO CON PROGESTERONA						
FUENTE	TIPO DE ESTUDIO	# DE PACIENTES	TRATAMIENTO	COMPARATIVO	TIEMPO DE TRATAMIENTO	SATISFACCIÓN
Vercellini et al., 1999	Prospectivo no comparativo	20	LNG-DIU	N/A	12 MESES	75 % MUJERES SATISFECHAS
Vercellini et al., 2003	RCT	40	LNG-DIU (n 20)	Manejo expectante después del tratamiento laparoscópico de lesiones endometrióticas (n 20)	12 meses	Mayor satisfacción con el tratamiento en el grupo de GNL-DIU (75% vs 50% en el grupo de gestión expectante)
Lockhat et al., 2004	Prospectivo no comparativo	34	LNG-DIU	N/A	6 MESES	66% de las mujeres estaban satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento con LNGIUD
Ferrero et al., 2009	PPT	82	Letrozole 2.5 mg + NETA 2.5 mg/day (n = 41)	NETA 2.5 mg/day (n = 41)	6 MESES	Mayor satisfacción con NETA tratamiento solamente (63% vs 56% en grupo letrozole + NETA)
Momoeda et al., 2009	Estudio prospectivo de cohorte no comparativo	135	DNG 2 mg/day	N/A	52 semanas	Alta satisfacción con el tratamiento (89%)d
Walch et al., 2009	RCT	41	Etonogestrel 68 mg implant (n ¼ 21)	DMPA 150 mg i.m. injections/90 days (n ¼ 20)	12 MESES	Satisfacción comparable con el tratamiento (57% en el grupo de implantes frente a 55% en el grupo de DMPA)
Ferrero et al., 2010	Estudio prospectivo no comparativo	40	NETA 2.5 mg/dia	N/A	12 MESES	60% de las mujeres estaban satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento NETA
Ferrero et al., 2010	Estudio prospectivo no comparativo	6	Letrozole 2.5 mg/day + NETA 2.5 mg/day	N/A	6 MESES	67% de las mujeres estaban satisfechas o muy satisfechas con los tratamientos de NETA
Vercellini et al., 2012	PPT	154	NETA 2.5 mg/dia n =103	Escisión laparoscópica de segunda línea de lesiones endometrióticas (n = 51)		Mayor satisfacción con el tratamiento en el grupo NETA (el 59 frente al 43% en el grupo de cirugía).
Morotti et al., 2014	Estudio prospectivo no comparativo	25	DNG 2 mg/dia	N/A	6 MESES	52% de las mujeres estaban satisfechas o muy satisfechas después de 6 meses de tratamiento con DNG
Vercellini et al., 2016	Antes y después del estudio	90	DNG 2 mg/dia (n = 90)	NETA 2.5 mg/dia (n = 90)	6 MESES	Satisfacción similar con el tratamiento (72% en el grupo DNG frente al 71% en el grupo NETA).
Morotti et al., 2017	Retrospectiva no comparativa	103 (61 completaron el seguimiento quinquenal)	NETA 2.5 mg/dia	N/A	5 AÑOS	El 41% de las mujeres estaban satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento a largo plazo del NETA

DNG, dienogest; DSG; desogestrel; EE, etinil-estradiol; ITT, intención de tratar; LNG-DIU, dispositivo levonorgestrel-intrauterino; NETA, acetato de noretisterona; NA, no aplicable; OC, anticonceptivo oral; PPT, ensayo de preferencia del paciente (13).

En un estudio realizado con 1686 mujeres atendidas, 1285 (76,2%) completaron los estudios y concluyeron que Elagolix que es un antagonista oral de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH, fue eficaz en la reducción de la dismenorrea, el dolor pélvico no menstrual, y en la mejora de la calidad de vida, en comparación con el placebo (14).

Muchos estudios concuerdan que se debe prescribir un anticonceptivo hormonal (oral, anillo vaginal o transdérmico) para reducir la dispareunia, la dismenorrea y el dolor no menstrual asociados con la endometriosis (15) y que no se aconseja la administración prolongada de agonista de GnRH para mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres infértiles con endometriosis, ya que el beneficio es incierto (16).

Cuando se realiza tratamiento quirúrgico, los médicos deben realizar cistectomía ovárica, en lugar de drenaje y electrocoagulación, para la prevención secundaria de dismenorrea, dispareunia y el dolor pélvico no menstrual asociados con la endometriosis, pero se debe tener en cuenta el riesgo de reducción de la reserva ovárica (17).

Posterior a la intervención quirúrgica los médicos deben considerar prescribir un sistema intrauterino con levonorgestrel (SIU-LNG 52 mg) o un anticonceptivo hormonal combinado durante al menos 18

a 24 meses para la prevención secundaria de la dismenorrea asociada a la endometriosis (18), no obstante, el tratamiento hormonal preoperatorio no ha demostrado mejorar los resultados (19). Respecto al manejo de adolescentes con endometriosis, se debe prescribir anticonceptivos hormonales o progestágenos como terapia hormonal de primera línea porque pueden ser efectivos y seguros, pero es importante considerar que algunos progestágenos pueden disminuir la densidad ósea (20).

DISCUSIÓN

La patogenia y la base molecular de la endometriosis siguen sin estar claras, a pesar de las múltiples investigaciones, existen teorías que avalan su mecanismo, pero su etiología aun es incierta.

Los síntomas más característicos y que generan más molestias son el dolor pélvico y la infertilidad, situación que afecta la vida cotidiana, sexual y reproductiva en la mujer. En el caso presentado la paciente refirió como síntoma antecesor a su embarazo dismenorreas, pero desconocía el diagnóstico de endometriosis.

Los síntomas de la endometriosis varían desde leves a severos y no son directamente proporcionales a la invasión de las lesiones, aquí radica un gran problema cuando se trata de endometriosis clínica grave en la cual además del dolor, las mujeres afectadas tienen un empeoramiento importante en su calidad de vida, el estado psicológico, funcionamiento sexual, social y laboral (13).

La historia clínica debe considerar síntomas como dolor pélvico crónico o acíclico, particularmente combinado con náuseas, dismenorrea, disquécia, disuria y dispareunia como indicativos de endometriosis (21).

La laparoscopia diagnóstica y las imágenes combinadas sirven como métodos diagnósticos, además del cuadro clínico (12). Los biomarcadores séricos no son de utilidad para diagnosticar o descartar endometriosis en adolescentes (22).

El tratamiento de primera línea incluye antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y progestágenos (13).

El Elagolix fue lanzado recientemente como fármaco terapéutico en la endometriosis, reduce significativamente la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual, al momento ha sido aprobado en los Estados Unidos, Canadá e Israel (14).

Respecto a las complicaciones, la formación de adherencias después de la cirugía de endometriosis es un problema grave que afecta hasta al 90% de las pacientes y estas incluyen dolor crónico, íleo e infertilidad secundaria (23). En el caso presentado como complicación se manifestó la formación de un seroma sub aponeurótico a las 48 horas postcesarea, lo que generó, dolor e irritación. Se realizó drenaje del mismo en quirófano y se dejó un dren, el cual fue retirado a las 72 horas, paciente fue dada de alta en condiciones estables.

Las adherencias pueden desempeñar un papel en el desarrollo de algunas formas de endometriosis, como los endometriomas ováricos y los nódulos invasivos profundos (23).

CONCLUSIONES

La endometriosis es una patología que engloba un conjunto de afecciones no solo físicas si no también psicológicas ya que afecta la calidad de vida de una mujer que además de padecer dolor pélvico acíclico, también puede presentar infertilidad y depresión.

Es importante realizar una buena historia clínica para encasillar de forma correcta el diagnóstico de endometriosis, complementando con métodos diagnósticos auxiliares, como son, la ecografía y la resonancia magnética, e iniciar la terapéutica correspondiente para ayudar a atenuar o disminuir los síntomas que perjudican la salud sexual y reproductiva de la mujer que sufre de endometriosis.

La terapéutica que se utilice puede incluir desde anticonceptivos orales combinados, progestinas solas y antagonistas de la GNRH, de los tres se han encontrado muchos estudios que demuestran excelentes resultados con el uso de progestinas solas.

Contribución del autor.

Calderón León F, Vélez Macías J: Concepción y diseño del autor. Recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final., Choca Varela E, Toro Castillo D, Murillo Loaiza Y: Revisión bibliográfica, análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

Información del autor (s).

Calderón León F: Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Guayaquil-Ecuador.

Choca Varela He: Médico General graduado en la Universidad Católica Santiago de Guayaquil-Ecuador.

Disponibilidad de datos.

Los datos fueron recolectados de la construcción de la historia clínica, además de recolección de información de base de datos, revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

Declaración de intereses.

El autor no reporta conflicto de intereses.

Autorización de publicación.

El autor autoriza su publicación en la revista Ateneo. El autor enviará firmado un formulario que será entregado al Editor.

Consentimiento informado.

El autor (s) deberán enviar al Editor, el consentimiento informado firmado por el paciente o sus representantes, previo a su publicación, en caso de investigación en seres humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gołabek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021 Apr 18;13(4):1347. doi: 10.3390/nu13041347. PMID: 33919512; PMCID: PMC807408
2. Wang, W., Vilella, F., Alama, P., Moreno, I., Mignardi, M., Isakova, A., Pan, W., Simon, C., and Quake, S.R. (2020). Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat. Med.* 26, 1644–1653.
3. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021 May 27;184(11):2807-2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041. PMID: 34048704.
4. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, Martin DC. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Mar;71:14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32978068.

5. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 10;20(22):5615. doi: 10.3390/ijms20225615. PMID: 31717614; PMCID: PMC6888544.
6. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
7. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 13;19(8):2385. doi: 10.3390/ijms19082385. PMID: 30104541; PMCID: PMC6121292.
8. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. La endometriosis sigue siendo un desafío. *Vida médica de J.* 2014 15 de septiembre; 7 (3): 349-57. Epub 25 de septiembre de 2014. PMID: 25408753; PMCID: PMC4233437.
9. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, Catena U, Salvaggio C, Falzone G, Garzon S. Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. *J Complement Integr Med.* 2020 Sep 23;17(3). doi: 10.1515/jcim-2019-0084. PMID: 31532753.
10. Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* 2016 Sep;152(3):R63-78. doi: 10.1530/REP-16-0052. Epub 2016 May 10. PMID: 27165051; PMCID: PMC4958554.
11. Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. HORMONAL THERAPY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIOSIS: AN UPDATE. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Apr-Jun;15(2):276-281. doi: 10.4183/aeb.2019.276. PMID: 31508191; PMCID: PMC6711644.
12. miembros del Grupo central de directrices sobre endometriosis, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliemoz N, Vermeulen N; Grupo de Directrices de Endometriosis de ESHRE. Guía ESHRE: endometriosis. *Hum Reprod Abierto.* 2022 26 de febrero;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; IDPM: PMC8951218.
13. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug; 51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29530425
14. Abrao MS, Surrey E, Gordon K, Snabes MC, Wang H, Ijacu H, Taylor HS. Reductions in endometriosis-associated pain among women treated with elagolix are consistent across a range of baseline characteristics reflective of real-world patients. *BMC Womens Health.* 2021 Jun 16;21(1):246. doi: 10.1186/s12905-021-01385-3. PMID: 34134684; PMCID: PMC82103
15. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 22;5(5):CD001019. doi: 10.1002/14651858.CD001019.pub3. PMID: 29786828; PMCID: PMC6494634
16. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 20;2019(11):CD013240. doi: 10.1002/14651858.CD013240.pub2. PMID: 31747470; PMCID: PMC6867786.

17. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Apr;30(2):228-233. doi: 10.1016/j.jpag.2015.11.001. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26612115
18. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 18;11(11):CD003678. doi: 10.1002/14651858.CD003678.pub3. PMID: 33206374; PMCID: PMC8127059.
19. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 18;11(11):CD003678. doi: 10.1002/14651858.CD003678.pub3. PMID: 33206374; PMCID: PMC8127059.
20. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K, Seitz C. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The ViSanne Study to Assess Safety in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Oct;30(5):560-567. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.014. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28189702.
21. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(4):322-328. doi: 10.1159/000452098. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27816976.
22. Sasamoto N, DePari M, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA, Shafir AL, Terry KL. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis. *PLoS One.* 2020 Aug 24;15(8):e0238043. doi: 10.1371/journal.pone.0238043. PMID: 32833998; PMCID: PMC7444809
23. Krämer B, Andress J, Neis F, Hoffmann S, Brucker S, Kommoss S, Höller A. Prevención de adherencias después de la cirugía de endometriosis: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con laparoscopia de revisión. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 de septiembre; 406 (6): 2133-2143. doi: 10.1007/s00423-021-02193-x. Epub 2021 26 de mayo. PMID: 34036409; PMCID: PMC8481146.