

Estudio y manejo de la endometriosis: resumen práctico de recomendaciones

Luisa Fernanda Muñoz Fernández

Ginecóloga y obstetra, máster en anticoncepción, salud sexual y reproductiva
Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia

Introducción

La endometriosis se ha definido de manera convencional como la presencia de tejido endometrial en la cavidad pélvica por fuera de la cavidad uterina; sin embargo, un concepto más moderno le describe como *un síndrome clínico complejo caracterizado por un proceso inflamatorio crónico dependiente de estrógenos que está fuertemente asociado al dolor pélvico recurrente...*(1). Aunque los estudios epidemiológicos sobre prevalencia demuestran resultados variables que dependen en gran medida de la población estudiada, representan un gran reto. Se estima que una de cada 10 mujeres sufrirá de esta condición durante la edad reproductiva. En poblaciones seleccionadas, la prevalencia puede llegar a ser mucho más alta; 40% en aquellas con malformaciones del tracto genital, 50% de las mujeres que consultan por infertilidad y 70% de quienes sufren dolor pélvico crónico(2).

El mecanismo fisiopatológico más probable se fundamenta en la teoría de *Sampson* sobre la menstruación retrógrada; sin embargo, se acepta que la etiología de esta condición es mucho más compleja. Hoy, existen un sinnúmero de factores genéticos, cambios en el sistema inmune y desequilibrios en la proliferación celular y la apoptosis que conllevan a que un proceso fisiológico y común, como el viaje de las células endometriales desde la cavidad uterina a través de las trompas y a la cavidad peritoneal, que ocurre en la gran mayoría de mujeres mes tras mes, represente el inicio de esta condición en algunas otras.

El dolor es el síntoma cardinal en la endometriosis y no se relaciona claramente con la extensión o la profundidad de la enfermedad(3). De acuerdo al momento de presentación y duración podrá conceptualizarse como dismenorrea (relación con la menstruación) o dolor pélvico crónico cuando su presencia se hace constante, trasciende a los días de sangrado y se vuelve persistente con el pasar de los meses. En relación con la actividad sexual se denomina dispareunia y, de acuerdo con los órganos comprometidos pudiera presentarse como disquecia o disuria, entre otras.

La revisión y profundización de estos conceptos escapa de los objetivos de esta revisión.

Resumen práctico de recomendaciones

Sospechar la presencia de la enfermedad

Múltiples reportes concuerdan en que el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de endometriosis es en promedio de 6 a 10 años y puede ser mayor en las mujeres jóvenes(4); debido a que no consultan por considerar normal el dolor e incluso en ocasiones el personal de salud reafirma esta creencia, aduciendo normalidad a la dismenorrea, ignorando las consultas por dispareunia profunda o asociando el dolor a otro tipo de patologías.

Ginecología, endocrinología y oncología

Estudio y manejo de la endometriosis: resumen práctico de recomendaciones

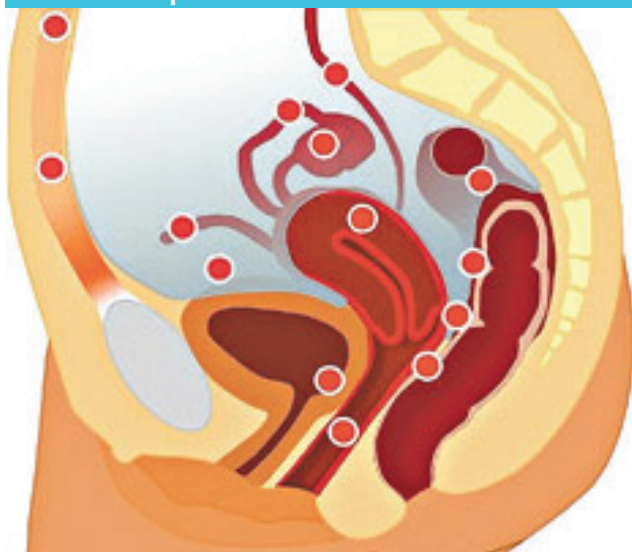
La dismenorrea gravativa y la dispareunia severa son síntomas que deben hacer sospechar la presencia de endometriosis y, el examen físico ginecológico puede aportar información que soporte dicha sospecha.

Las mujeres en estudio de infertilidad tienen mayor tasa de endometriosis que la población general; algunos estudios aducen hasta el 50% de posibilidad de tener esta condición como causa de su problema reproductivo⁽²⁾ y, es por esto, que el estudio de esta patología hace parte de los protocolos diagnósticos de infertilidad.

Realizar un examen físico adecuado y pertinente:

La necesidad de realizar un examen físico completo se basa en la posibilidad de identificar diferentes signos que pudieran sugerir la presencia de la enfermedad y, esto dependerá de la localización de los implantes de endometriosis, lo cual puede ser variable (**ver figura 1**).

Figura 1. Posible localización de los implantes de endometriosis

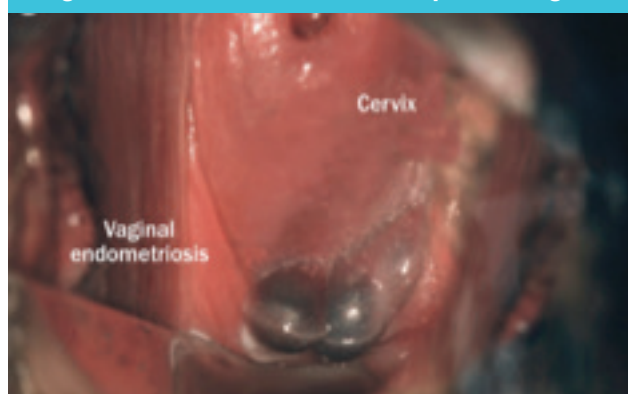


Fuente: tomado de Página12 [internet]. Buenos Aires: La páginas S.A.;c2000-2018. Endometriosis, consulte a su ginecólogo de confianza; 2014 Jun 11 [cited 2019 Mar 10]. Disponible en: <https://www.pagina12.com.ar/diario/ciencia/19-248323-2014-06-11.html>

Es infrecuente que durante la inspección puedan observarse signos de la enfermedad, sin embargo, se ha descrito la presencia de nódulos recto vaginales o el compromiso profundo de la enfermedad, que logra tener expresión hacia la mucosa vaginal donde pudiera identificarse usualmente como un cambio en la mucosa normal reemplazado por un tejido más friable, en algunas ocasiones de color azulado⁽²⁾ también pudiera observarse una lateralización no fisiológica del cérvix (**ver figura 2**). Al igual que en los síntomas, el dolor es el hallazgo más característico y se relaciona con la presencia de focos de endometriosis en las diferentes estructuras. En la pared posterior de la vagina pueden palparse nódulos firmes y dolorosos en relación con el recto, los cuales requerirán de un tacto rectal para su identificación y la evaluación de compromiso parametrial. El hallazgo de un útero en retroversión fija, puede ser un signo de compromiso de las estructuras de sostén y, el hallazgo de una masa anexial pudiera indicar la presencia de un endometrioma.

En términos generales, para la endometriosis peritoneal superficial no existiría otro hallazgo al examen físico diferente al dolor hipogástrico de localización variable; los signos previamente descritos hacen referencia al compromiso profundo de la enfermedad, por lo que un examen físico ginecológico dentro de los parámetros de normalidad no debe sugerir la ausencia de enfermedad.

Figura 2. Endometriosis en la pared vaginal



Fuente: tomado de Toub DB. Endometriosis. Med Leg Costa Rica Edición Virtual. 2006;35(1):1-5. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-23.pdf>

Solicitar ayudas diagnósticas que realmente ayuden

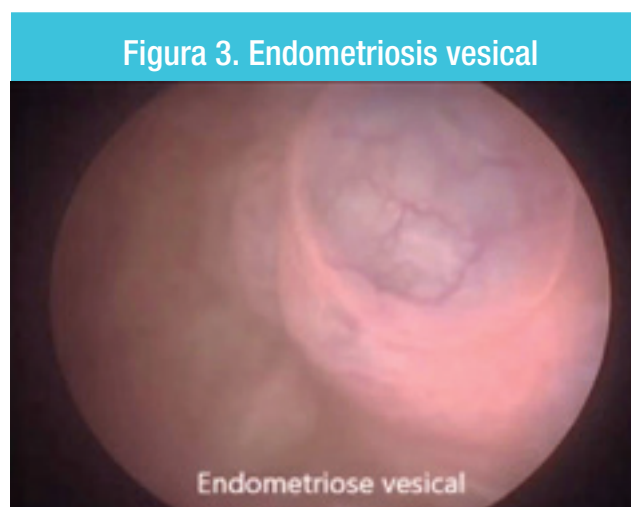
Durante la evaluación de las mujeres con sospecha de endometriosis es frecuente la realización de múltiples ayudas diagnósticas que orienten a descartar otras causas que expliquen los síntomas y permitan confirmar la presencia de la enfermedad.

En el año 2017, *Hirsch* y colaboradores publicaron una revisión sistemática sobre las diferentes guías internacionales en endometriosis con el fin de evaluar las recomendaciones, su evidencia y la reproducibilidad a nivel mundial. Siete guías fueron analizadas y, respecto al diagnóstico se encontraron 36 recomendaciones, solo cuatro de ellas aparecían en todas las guías, lo que se pudiera interpretar como consenso: los biomarcadores no son recomendados para el diagnóstico de endometriosis; la ecografía transvaginal sirve de ayuda en el estudio de los endometriomas y la histología como herramienta para el diagnóstico, especialmente de la enfermedad moderada a severa⁽⁶⁾.

Posterior al examen físico, la ecografía transvaginal es tal vez la herramienta imagenológica más costo efectiva y brinda información adecuada y veraz sobre el estado de los anexos, por lo que es la primera y principal ayuda diagnóstica en el estudio y el seguimiento de los endometriomas. Algunos autores han comparado la sensibilidad y la especificidad entre el examen físico, la ecografía transvaginal y la resonancia magnética (RM); para sorpresa de muchos, el desempeño de la ecografía transvaginal en manos expertas puede ser comparable con el de la RM para la mayoría de las pacientes dentro del enfoque inicial, por lo que las guías tienen consenso sobre esta como la primera y más importante ayuda diagnóstica⁽⁷⁾. Algunas mujeres con compromiso profundo de la enfermedad requerirán de otras ayudas diagnósticas. Es de rescatar el papel de la ecografía en manos expertas, pues el mapeo de endometriosis, que consiste en la evaluación ultrasonográfica detallada de las estructuras pélvicas ha demostrado una adecuada sensibilidad y especificidad; la costo efectividad de este examen dependerá de la población a quien se envíe, pues en términos generales, no todas las pacientes requerirían de mapeo ecográfico; solo aquellas con sospecha de endometriosis

profunda, dolor intenso no explicado por otros hallazgos o con endometriomas bilaterales, al igual que las que presenten signos de compromiso profundo al examen físico. Cada vez son más los centros especializados y el personal entrenado en este tipo de ayudas diagnósticas, siendo de gran utilidad para la valoración prequirúrgica y la preparación del plan quirúrgico en los casos de endometriosis profunda.

El compromiso intestinal y vesical de la endometriosis requiere de ayudas diagnósticas que permitan evaluar el grado de infiltración de los focos de endometriosis en la pared de los órganos vecinos, es por esto, que la ecografía de vías urinarias ofrece información limitada al respeto y, en casos de hematuria catamenial y síntomas irritativos intensos, la cistoscopia parece ser una mejor alternativa para la identificación de los focos endometriósicos; sin embargo, solo son susceptibles de evaluación aquellos que han logrado comprometer la mucosa vesical, observándose como un halo edematoso con quistes azulados o bullas que aumentan de tamaño y la intensidad de color con la menstruación. La biopsia transuretral es útil en el diagnóstico histológico de las lesiones⁽⁸⁾ **(ver figura 3)**.



Fuente: tomado de Dutra J. Cistoscopia - Endometriose de bexiga [fichero de vídeo]. 30 de abril de 2016 [consultado el 10 de marzo de 2019] [01:14]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=G5zK39TRIFM>

Ginecología, endocrinología y oncología

Estudio y manejo de la endometriosis: resumen práctico de recomendaciones

¿Cuándo operar y cuándo no?

No todas las pacientes con sospecha de endometriosis requieren una laparoscopia para el diagnóstico de la enfermedad. Si bien el hallazgo visual e histológico de focos endometriales por fuera de la cavidad endometrial corresponden al *gold standard*(9), algunas guías de manejo coinciden en que es posible realizar diagnóstico clínico. Una mujer con síntomas, hallazgos sugestivos al examen físico y, evaluación ultrasonográfica que descarta la necesidad de cirugía en el momento (es decir, la ausencia de endometriomas de gran tamaño), puede recibir tratamiento hormonal luego de establecer la sospecha clínica; la respuesta al tratamiento confirma el diagnóstico clínico y ayuda a mejorar los síntomas(1). Con las diferentes opciones farmacológicas y su perfil de efectividad, hoy puede ser razonable iniciar el manejo empírico en las mujeres sintomáticas sin signos o síntomas sugestivos de enfermedad infiltrativa, e indicar la laparoscopia en los casos de endometriosis profunda, la falla al tratamiento médico, el contexto de infertilidad o con el objetivo de documentar la enfermedad. Es claro que el número repetido de laparoscopias en el tiempo no está relacionado con mayor control de la enfermedad y, esto debe ser informado a las pacientes porque el tratamiento médico juega un papel fundamental en el control de los síntomas.

Si bien el abordaje quirúrgico de las pacientes con endometriosis puede ser vía abierta o laparoscópica, en la actualidad se reconocen los beneficios del abordaje laparoscópico. Las indicaciones de cirugía son claras, aunque no existen como consenso en todas las guías a nivel internacional, se acepta como indicación de cirugía la presencia de endometriomas (teniendo consideración especial en el tamaño y el número), la sospecha de enfermedad profunda y la ausencia de mejoría con el tratamiento médico. En los protocolos de estudio de la pareja infértil se les pretende descartar endometriosis como causa de su problema reproductivo, sin embargo, las indicaciones de estudio en esta población se escapan al objetivo de esta revisión.

En términos generales, se busca que luego del procedimiento quirúrgico, la paciente reciba el manejo médico hormonal con el objetivo de mantener la enfermedad en remisión; de

la duración y la adherencia al tratamiento, depende en gran parte la posibilidad de mantener los síntomas controlados y de evitar el surgimiento de nuevos focos de endometriosis y la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales(1).

Clasificar la enfermedad

En el año 2017, se publicó el consenso mundial de la clasificación en endometriosis, tres años después de la reunión de expertos a nivel internacional. En este consenso se determinó que la clasificación revisada por la Asociación Americana de Medicina Reproductiva es el método más utilizado para describir los hallazgos operatorios en la práctica actual, sin embargo, consideraron que no lograba describir de manera adecuada el compromiso profundo de la enfermedad o su relación con la infertilidad, por lo que propusieron que la clasificación Enzian y el índice de infertilidad en endometriosis sean utilizados para tener mejor desempeño en la correlación de los hallazgos, la severidad y el pronóstico reproductivo de la enfermedad(10).

Manejo no hormonal

Es importante destacar que el proceso inflamatorio y crónico tiene gran impacto en la calidad de vida de las pacientes y que el tratamiento debe manejarse de manera complementaria e interdisciplinaria. Es utópico creer que una sola forma de tratamiento llevará a la mejoría completa de las pacientes.

La primera línea de manejo en las pacientes con dismenorrea sea o no relacionada con endometriosis, es el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) aunque sean pocos los estudios específicamente en el campo de la endometriosis, la administración de estos inhibidores de las ciclooxigenasas desarrollan un papel importante en el control de la inflamación y, por tanto, de la percepción del dolor(9). En el momento en que se prescriba el tratamiento médico para el manejo de endometriosis clínica, debieron descartarse otros posibles diagnósticos diferenciales. El papel crónico del dolor juega un rol importante para el adecuado manejo de la patología, ya que incluso en ausencia de noxa es posible la persistencia subjetiva del mismo, llevando a procedimientos quirúrgicos radicales como histerectomía o

anexo histerectomía en función únicamente del dolor, que no necesariamente hará desaparecer el síntoma(9).

Otros tipos de medicamentos diferentes a los AINEs se han propuesto como ayuda para el control del dolor y afortunadamente la visión amplia de los especialistas en dolor y cuidado paliativo en el manejo interdisciplinario seguirá siendo muy útil.

Manejo hormonal: de lo simple a lo complejo

El manejo médico hormonal de la endometriosis busca los siguientes objetivos: controlar el dolor, mejorar la calidad de vida, prevenir la recurrencia de la enfermedad, preservar la fertilidad y disminuir el número de procedimientos quirúrgicos(1).

Desde el punto de vista fisiopatológico es difícil explicar a las pacientes como esta condición se configura como una entidad dependiente de estrógenos, de ahí su relación con los ciclos menstruales, y la necesidad de tratamiento hormonal crónico con compuestos hormonales combinados. Está claro que el estrógeno es un potente estimulador del tejido endometrial tanto eutópico como ectópico, por lo que la supresión de la ovulación tiene impacto en la mejoría del dolor. La inducción de amenorrea genera un ambiente hipoestrogénico que inhibe la progresión de la enfermedad. El uso de compuestos hormonales combinados de manera continua genera finalmente supresión del eje y, balance negativo de los niveles estrogénicos circulantes comparado con el no uso de la terapia hormonal.

En la revisión sistemática descrita sobre los consensos y similitudes entre las diferentes guías internacionales se encontraron 30 recomendaciones sobre el tratamiento de la endometriosis; tres recomendaciones fueron universales: la posibilidad de usar anticonceptivos orales combinados, medicamentos de solo progestina y los agonistas de la GnRH para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis(6); son recomendaciones universales e incluyen amplias y variadas opciones de tratamiento médico.

Anticonceptivos orales combinados (ACOs)

Junto con los AINEs configuran la primera línea de trata-

miento para el dolor en la endometriosis, especialmente cuando no hay deseo reproductivo. Estudios han comparado su efectividad con la de los agonistas de GnRH y, tanto el control del dolor como la recurrencia, fueron similares luego de suspendido el tratamiento. El agonista de GnRH fue ligeramente mejor para la dispareunia profunda. La posibilidad de uso de los ACOs dependerá de los criterios de elegibilidad de la OMS, por lo que algunas mujeres según sus antecedentes no podrán usar estos compuestos aun cuando fisiológicamente funcionen para suprimir la actividad de la enfermedad y el dolor.

Las opciones de administración de los anticonceptivos orales combinados van desde el tradicional esquema 21/7 en el que los compuestos hormonales se toman por 21 días seguidos y se suspenden por 7 días, donde usualmente se presenta sangrado por privación hormonal, hasta los regímenes extendidos 63/7 u 84/7 con el objetivo de disminuir el número de episodios de sangrado al año y, así, disminuir el reflujo tubárico y la actividad de la enfermedad (**ver figura 4**). En términos generales, no hay alguna contraindicación para administrar regímenes extendidos, si la paciente gusta y acepta esta opción de tratamiento, permite mantener la amenorrea y el hipoestrogenismo por tiempo considerable; un punto a tener en cuenta es la posibilidad de efectos secundarios, principalmente el spotting cuando se usan los esquemas más prolongados o las dosis más bajas de estrógenos.

En el mercado existen diferentes combinaciones de compuestos estrogénicos y progestinas; en principio no hay evidencia que soporte recomendar un compuesto único como terapia estándar para la endometriosis; la elección del medicamento dependerá de la tolerabilidad, el costo y el perfil de efectos secundarios. El tradicional etinilestradiol de 30 µg y el levonorgestrel de 150 µg confiere un adecuado perfil de tratamiento; mientras menor sea la dosis de estrógenos (15 o 20 µg de etinilestradiol), hay mayores posibilidades de presentar sangrado irregular sin que esta relación sea estricta. Algunas mujeres logran mantener esquemas extendidos sin presentar sangrados anormales.

Ginecología, endocrinología y oncología

Estudio y manejo de la endometriosis: resumen práctico de recomendaciones

Figura4. Seasonale



Comprimidos de etinilestradiol 30 µg y de levonorgestrel 150 µg, disponible en otros países con esquema extendido 84/7.

Fuente: tomado de Cmujer [internet]. Ciudad de México: Seasonale, la píldora que reduce tu periodo a 4 veces al año; [cited 2019 Mar 10]. Disponible en: <https://cmujer.com.mx/seasonale-pildora-reduce-periodo/>

La elección de otras progestinas diferentes al levonorgestrel dependerán del gusto de la paciente y la experiencia del médico. Se recomienda evitar prescribir medicamentos con alerta de las agencias nacionales e internacionales de vigilancia farmacológica sobre eventos tromboembólicos no solo por asuntos médicos sino también legales; la combinación de etinilestradiol y ciproterona lleva años con alerta de la FDA sobre eventos trombóticos y, de hecho, son muchos países los que han suspendido su comercialización, ya que en la mayoría de ellos no tiene indicación anticonceptiva⁽¹¹⁾; recientemente, la combinación de etinilestradiol y drospirenona recibió atención importante por su relación con eventos trombóticos, los cuales parecieran ser similares o ligeramente mayores a los de progestinas de tercera generación. La combinación con dienogest, aunque es prometedora basado en los grandes estudios realizados en pacientes con endometriosis, se usó únicamente la molécula de dienogest, por lo que no es apropiado extrapolar los resultados con el uso de compuestos combina-

dos. En términos generales, cualquiera de las opciones farmacéuticas disponibles en el mercado de combinación hormonal, permite el control de la enfermedad a través de la suspensión de los ciclos ovulatorios.

Compuestos de solo progestinas

Los progestágenos son la siguiente línea de manejo y su efecto se basa también en la supresión de los ciclos ovulatorios.

Existen varias rutas de administración que permiten a la paciente y al médico elegir la que más se ajuste a sus necesidades. El uso de acetato de medroxiprogesterona intramuscular cada 12 semanas ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor en endometriosis y, además, confiere protección anticonceptiva. El dienogest administrado en tabletas de 2 mg al día de manera continua ha demostrado en algunos estudios ser comparable con la administración de agonistas de GnRH.

Los endoceptivos de liberación intrauterina de levonorgestrel permiten generar amenorrea en un gran porcentaje de pacientes y además posee un efecto positivo en el control del dolor. En nuestro medio con algunas dificultades para la autorización en el plan básico de salud pues no se encuentra todavía incluido para el tratamiento de endometriosis. Los estudios más recientes en cuanto al manejo médico con estos dispositivos médicos son bastante alentadores ofreciendo también protección anticonceptiva.

Agonistas de GnRH

Desde el punto de vista teórico, la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal es una excelente opción de tratamiento para una enfermedad que se conoce como estrógeno dependiente. La inducción de amenorrea por parte de los agonistas de la GnRH es universal y, como se ha mencionado antes, esto tiene un efecto benéfico en el tratamiento de la enfermedad, es por eso, que en mu-

chos de los estudios, la efectividad de otras alternativas se compara con la del hipogonadismo hipogonadotrófico que genera la terapia con agonistas de la GnRH; sin embargo, el perfil de efectos secundarios especialmente a nivel óseo y en la fertilidad (de manera transitoria) probablemente limite su uso; además, en caso de uso crónico se necesitará añadir terapia de respaldo, es decir, la administración de dosis bajas de estrógenos y de progestágenos para favorecer el metabolismo óseo; aunque hay reportes de consumo crónico de agonistas de la GnRH con terapia de respaldo, su uso usualmente se limita a períodos cortos de tiempo. En nuestro medio se encuentran disponibles el acetato de leuprolide, el acetato de goserelina y el pamoato de triptorelina; algunos con la opción de ser administrados mensual, trimestral o semestral por vía intramuscular.

Antagonistas de GnRH

En el 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó un antagonista de la GnRH de administración oral denominado Elagolix para el tratamiento de los síntomas de endometriosis. Se conoce en el mercado como Orilissa® y se pretende administrar diariamente entre 150 a 200 mg en un lapso de 6 a 24 meses según diferentes esquemas, con el objetivo de controlar los síntomas de enfermedad a través del bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis gonadal. El motivo por el cual se atribuyen sus efectos benéficos sobre la endometriosis es debido a la anovulación y el hipoestrogenismo asociado, los cuales son dosis dependiente. Aún sin registro Invima y no disponible en el país, pudiera ser una opción de tratamiento para las mujeres con enfermedades más avanzadas o síntomas más severos, sin olvidar las recomendaciones sobre el metabolismo óseo ya descritas en la sección de análogos de GnRH, pues

al igual que estos últimos, desencadena los efectos secundarios propios del hipogonadismo hipogonadotrófico.

Inhibidores de Aromatasa

Los inhibidores de aromatasa suprimen la producción estrogénica a través de la inhibición de la enzima aromatasa, lo cual conlleva a un estado de hipoestrogenismo y, se plantea que tienen efecto local sobre los focos de endometriosis.

Debido a que la administración de inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas puede inducir foliculogénesis ovárica, este tipo de medicamentos se combina con progestágenos, anticonceptivos orales combinados o agonistas de la GnRH, lo cual pudiera potenciar sus efectos secundarios. Algunos estudios han demostrado que la combinación de inhibidores de aromatasa con análogos de GnRH en el periodo posquirúrgico puede ayudar a controlar el dolor pélvico crónico e intentar disminuir la recurrencia. En nuestro medio se encuentran disponibles el letrozol y el anastrozole en comprimidos orales y, su indicación más precisa es en aquellas mujeres con cuadros refractarios al manejo médico convencional (incluido el quirúrgico) y en las que se desea evitar recurrencias y controlar la enfermedad.

Son múltiples los compuestos farmacológicos que pueden ayudar a controlar los síntomas y así mejorar la calidad de vida de las mujeres. Dar una adecuada orientación sobre el tipo de enfermedad, el curso crónico y el beneficio de la terapia médica a largo plazo a las pacientes puede impactar de manera positiva en todos los aspectos. El mensaje es no desfallecer ni como pacientes ni como médicos tratantes.

Referencias bibliográficas

1. Bulun SE. Endometriosis. En: Strauss J, Barbieri R, editores. Yen and Jaffe's: reproductive endocrinology. 8a. ed. Vol. 11. Filadelfia, PA: Elsevier; 2019. p. 609-642.e7

Ginecología, endocrinología y oncología

Estudio y manejo de la endometriosis: resumen práctico de recomendaciones

2. Schenken RS. Endometriosis: pathogenesis, clinical features, and diagnosis [internet]. UpToDate [citado 2019 feb. 2]. 2019. Disponible en: <https://bit.ly/2UCrAbb>
3. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: A multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007;22(1):266-71.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis fact sheet [internet]. 2010 [citado 2019 ene. 25];10-2. Disponible en: <https://bit.ly/2ORurHW>
5. Toub DB. Endometriosis. *Med Leg Costa Rica.* 2006;35(1):1-5.
6. Hirsch M, Begum MR, Paniz É, Barker C, Davis CJ, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG.* 2018;125(5):556-64.
7. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasblag R. Comparison between clinical examination , transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Human Reprod.* 2007;22(12):3092-7.
8. Casasola Chamorro J, Gutiérrez García S, Fernández Rojo F, Gerreiro González R, de Blas Gómez V, Gallo Rolanía F.J. Endometriosis vesical. Diagnóstico y tratamiento. *Actas Urol Esp.* 2003;27(5):394-6.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
10. 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(2):315-24.
11. Wooltorton E. Diane-35 (cyproterone acetate): safety concerns. *CMAJ.* 2003;168(4):455-6.