



Endometriosis Endometriosis



¹Dra. Jazmín Montero Fonseca

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1319-3449>

²Dr. Sergio Campos Sánchez

Investigador independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5003-3551>

³Dr. Juan Carlos Herrera Pérez

Investigador independiente, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5426-9107>

Recibido
09/02/2021

Corregido
19/02/2021

Aceptado
04/04/2021

RESUMEN

La endometriosis hace referencia a la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Afecta a 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva a nivel mundial y se encuentra relacionada con la presencia de dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad, aunque las manifestaciones clínicas son muy variadas. Múltiples teorías explican su fisiopatología, la menstruación retrógrada, la metaplasia celómica, la alteración de la respuesta inmune, la metástasis vasculolinfática y el estrés oxidativo son las principales con las que se cuenta actualmente. Existen diferentes sistemas de clasificación de endometriosis, pero ninguno es universal. El diagnóstico de endometriosis es complejo y usualmente pasan varios años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. El “gold standard” es la visualización directa de las lesiones mediante laparoscopia con remoción y confirmación histológica. El tratamiento puede ser tanto médico como quirúrgico, reservándose este último para los casos refractarios al tratamiento médico. El tratamiento médico consiste en hormonoterapia con anticonceptivos orales combinados o con sólo progestágenos. También se han utilizado agonistas de GnRH e inhibidores de aromatasa en algunos casos. Además, se recomienda la analgesia con acetaminofén y AINES.

PALABRAS CLAVE: endometriosis; dismenorrea; dolor pélvico; infertilidad.



ABSTRACT

Endometriosis refers to the presence of endometrial like tissue outside the uterine cavity. It affects approximately 10% of women of reproductive age worldwide and is related to the presence of dysmenorrhea, pelvic pain and infertility, although the clinical manifestations are very varied. Multiple theories explain its pathophysiology: retrograde menstruation, celomic metaplasia, impaired immune response, vascular lymphatic metastasis, and oxidative stress are the main theories currently available. There are numerous endometriosis classification systems, but none are universal. The diagnosis of endometriosis is complex and it usually takes several years from the onset of symptoms to a confirmed diagnosis. The gold standard is direct detection of lesions by laparoscopy with removal and histological confirmation. Treatment can be both medical and surgical, the latter being reserved for cases refractory to medical treatment. Medical treatment consists of hormonal therapy with combined oral contraceptives or with only progestogens. GnRH agonists and aromatase inhibitors have also been used in some cases. In ad endometriosis, dysmenorrhea, pelvic pain; analgesia with acetaminophen and NSAIDs is recommended.

KEYWORDS: endometriosis, dysmenorrhea, pelvic pain, infertility.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED16818](#). Correo: jazmf15@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: scampos95@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED16809](#). Correo: juan.herreraperez@ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina (1). Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica estrógeno dependiente y su presentación clínica más frecuente involucra la presencia de dismenorrea, masa anexial e infertilidad (2,3). A pesar de ser una patología que afecta la calidad de vida de millones de mujeres a nivel mundial con un alto costo económico para los sistemas de salud, la comprensión de la enfermedad en sí y las opciones de tratamiento aún se mantienen bajo constante estudio debido a la complejidad de su etiología (1).

La presente revisión tiene como objetivo describir las generalidades clínico-patológicas de la endometriosis, así como sus opciones actuales de tratamiento con el

fin de mejorar la comprensión de dicha enfermedad y ofrecer un mejor abordaje médico a las pacientes que la padecen.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizaron artículos de referencia obtenidos de bases de datos como PubMed, The New England Journal of Medicine, Clinical Key y Science Direct. La búsqueda se enfocó en artículos publicados utilizando palabras clave como “endometriosis” e “infertilidad” (y sus traducciones al inglés). Como criterios de inclusión se definió: literatura científica incluyendo revisiones bibliográficas, estudios observacionales (descriptivos o analíticos) estudios experimentales y guías de manejo que hayan sido publicados (o en su defecto, aprobados para publicación) del

01 al 10 de mayo del año 2020, tanto artículos en español como en inglés. Fueron descartados aquellos artículos que, cumpliendo los criterios de inclusión, no estuviesen disponibles en línea.

EPIDEMIOLOGÍA

La endometriosis afecta aproximadamente cerca del 10% de las mujeres en edad reproductiva, aunque puede encontrarse incluso en mujeres premenáuricas o postmenopáusicas (3). Se encuentra presente entre un 2-11% en mujeres asintomáticas, 5-50% en mujeres diagnosticadas con infertilidad y un 5-21% en mujeres con dolor pélvico. Determinar su prevalencia exacta es difícil debido a que su diagnóstico definitivo se realiza por medio de técnicas quirúrgicas y biopsia de las lesiones, por lo que los datos epidemiológicos se obtienen de las mujeres que son diagnosticadas únicamente por este medio (1).

Dentro de los mayores factores de riesgo para endometriosis se encuentran exposición al dietilestilbestrol, bajo peso al nacer y menarca temprana. Otros factores descritos son el bajo índice de masa corporal, ciclos menstruales cortos y nuliparidad (1). Se ha observado además que la actividad física funciona como factor protector y el uso de anticonceptivos orales se asocia con una disminución de su prevalencia (3).

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente existen diversos mecanismos que intentan explicar la patogenia de la endometriosis, sin embargo, corresponden a teorías que no han logrado esclarecer una causa única de la misma, sino se habla de una serie de eventos que en conjunto permiten entender el origen de una patología

altamente compleja que involucra factores endocrinos, inmunológicos, proinflamatorios y proangiogénicos. El hecho de si estos factores son los causantes de la enfermedad o se presentan como una característica de esta aún no se ha logrado dilucidar (1).

Una de las principales teorías del origen de la endometriosis corresponde a la menstruación retrógrada, la cual establece la presencia de flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio permitiendo así que las células endometriales alcancen su implantación dentro de la cavidad peritoneal. La teoría de la metaplasia celómica refiere que las células peritoneales, bajo alteraciones hormonales, tienen la capacidad de transformarse en células de tipo mülleriano y por ende en tejido glandular endometrial. La teoría inmunológica menciona que existen factores inmunológicos y bioquímicos que explican la facultad de adhesión de estas células al peritoneo, así como el crecimiento y conversión de estas a lesiones endometriales (1,4).

La teoría de la metástasis vascular y linfática explica la presencia de tejido endometrial en zonas distantes o no tradicionales. Una de las principales observaciones sobre la teoría de la implantación de las células endometriales es que si bien es cierto el tejido ectópico es similar histológicamente al tejido endometrial de la cavidad uterina, este no se comporta de la misma forma en el aspecto fisiológico; por lo que su respuesta a las terapias tradicionales podría ser distinta. Estas teorías intentan explicar partes de la patogenia de esta enfermedad y ninguna se ha establecido como excluyente entre sí (3).

Uno de los principales factores que se ha estudiado en los últimos años es las alteraciones del sistema inmune. En las mujeres sanas la presencia de células

endometriales en la cavidad peritoneal debido al flujo retrógrado usualmente es eliminadas por medio de una adecuada respuesta inmune, mientras que en las pacientes con endometriosis la respuesta inmune innata y adaptativa se encuentra alterada. Las células endometriales logran evadir dicha respuesta debido a la alteración en la actividad de las células natural "killers", la disminución de la capacidad fagocítica de los macrófagos y la inducción de las células T reguladoras.

El tejido endometrial ectópico genera una producción localizada de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas que producen tolerancia inmunológica y favorecen la adhesión e invasión celular, así como el crecimiento y angiogénesis que favorecen el desarrollo de las lesiones endometriales; es posible además encontrar la presencia de autoanticuerpos en la cavidad peritoneal de estas pacientes (2).

Estudios recientes sobre la etiología de la endometriosis establecen que el estrés oxidativo es otro de los factores importantes como posible causante del desarrollo de esta enfermedad. Se ha observado que las alteraciones del sistema inmune son las responsables del aumento de las sustancias oxidativas en el líquido peritoneal, así como de una excesiva producción de sustancias reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y NOS) y una disminución en la producción de sustancias antioxidantes; por lo que el balance oxidativo se torna predominante en las mujeres con endometriosis (4).

Las hormonas sexuales también tienen un papel dentro de la patogenia de esta enfermedad. Se ha visto que los niveles sanguíneos de estradiol en las mujeres con y sin endometriosis son similares, sin embargo, en el flujo menstrual las mujeres con endometriosis presentan niveles mucho más altos de esta hormona. El tejido

endometrial contiene las formas 1 y 2 de la enzima 17β - hidroxisteroide deshidrogenasa (17β -HSD), la 17β -HSD 2 estimula la conversión de la estrona a estradiol (estrógeno más potente) mientras que la 17β -HSD 1 inactiva el estradiol realizando la reacción inversa. En el tejido endometrial ectópico existe una disminución de la 17β -HSD 1 por lo que se presenta una mayor actividad estrogénica local y así una mayor estimulación de enfermedad (4).

CLASIFICACIÓN

Existen múltiples sistemas de clasificación de endometriosis basados en criterios como el aspecto, la localización, el tamaño y la profundidad de las lesiones. Cada sistema conlleva ventajas y desventajas distintas en la práctica clínica. A continuación, se explicarán los principales sistemas de clasificación:

The revised American Fertility Society (rAFS) Classification of Endometriosis

En 1985 la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (AFS, por sus siglas del inglés) publicó la Clasificación de Endometriosis en 4 diferentes estadios de acuerdo con el grado de compromiso a la exploración quirúrgica. Se basa en un sistema de puntaje arbitrariamente asignado a tres factores: (a) las lesiones de endometriosis según localización (peritoneales u ováricas), tamaño (< 1 cm, 1-3 cm o > 3 cm) y profundidad (superficiales o profundas); (b) la obliteración (parcial o completa) del fondo de saco posterior; y (c) las adherencias según su localización (ováricas o tubáricas), su calidad (finas o densas) y grado de compromiso de la estructura (< 1/3, 1/3-2/3 o > 2/3). El puntaje final determina el estadio de endometriosis: estadio I o mínimo (1-5

puntos), estadio II o leve (6-15 puntos), estadio III o moderado (16-40 puntos) y estadio IV o severo (> 40 puntos) (5).

Este sistema cuenta es ampliamente aceptado y utilizado, con aceptable reproducibilidad y fácilmente entendido por los clínicos y pacientes. Sin embargo, no guarda correlación con la severidad del dolor ni la infertilidad (6,7,8). Asimismo, carece de valor predictivo en relación con la respuesta al tratamiento quirúrgico ya sea en términos de probabilidad de embarazo, recurrencia de dolor o recaída de la enfermedad (9).

ENZIAN - score

Este sistema de clasificación nace para describir la endometriosis infiltrativa profunda y aquella que afecta estructuras retroperitoneales, por lo que se considera complemento del sistema de clasificación de la AFS. El sistema fue simplificado en 2011 y actualmente divide las estructuras retroperitoneales en tres compartimentos: (a) septum rectovaginal y vagina, (b) ligamento sacrouterino, ligamentos cardinales, paredes pélvicas y (c) colon sigmoides y recto. A cada compartimento (a, b y c) se le asigna una severidad de acuerdo a la profundidad de la invasión: (grado 1) < 1cm, (grado 2) 1-3 cm, y (grado 3) >3 cm. Finalmente se utiliza la letra F para asignar la presencia de lesiones en otras localizaciones de la siguiente forma: (FA) adenomiosis, (FB) infiltración profunda de la vejiga, (FU) infiltración intrínseca del uréter, (FI) infiltración del intestino (craneal a la unión rectosigmoidea), (FO) infiltración a otros órganos (10).

Como se puede inferir, este sistema es meramente descriptivo, y al igual que el sistema de AFS, no toma en cuenta el dolor o la infertilidad. No obstante, la clasificación ENZIAN sí presenta correlación con los

síntomas clínicos reportados, especialmente con la presencia de dolor abdominal, dismenorrea y síntomas intestinales (11). Es un sistema complejo y esto ha repercutido en su bajo margen de aceptación y uso; dado que sus descripciones originales fueron hechas en alemán, se utiliza principalmente en países de habla germana (12,13).

Endometriosis Fertility Index (EFI)

El Índice de Fertilidad en Endometriosis, como su nombre lo indica, no es un sistema de clasificación per se. Consiste en una herramienta clínica introducida en 2010 que utiliza la suma de dos factores: uno clínico y otro quirúrgico (a los que se les asigna un puntaje) en pacientes con documentación quirúrgica de la endometriosis para predecir la tasa de embarazo. El factor clínico toma en cuenta la edad de la paciente, los años de infertilidad y la presencia (o no) de un embarazo previo. El factor quirúrgico combina el puntaje del AFS con el puntaje de "menor función" (LF, por sus siglas del inglés). El LF asigna un grado de disfunción a cada una de las trompas, fimbrias, ovarios según si se considera normal, disfunción leve, disfunción moderada, disfunción severa, o no funcionante (o ausente). La puntuación final obtenida oscila entre 0 y 10, y entre mayor sea mejor pronóstico (14). El valor predictivo del EFI ha sido validado para embarazo espontáneo o con inseminación artificial, y basándose en el EFI se puede optar por una estrategia de reproducción asistida para aquellas mujeres con menor puntuación (15,16,17).

Existen otros sistemas de clasificación como la Clasificación Endoscópica de Endometriosis (EEC, por sus siglas del inglés) y el sistema de tabulación propuesto por la Asociación Americana de Ginecología Laparoscópica (AAGL) (13). Sin embargo,

actualmente no existe un sistema de clasificación óptimo y universal. En este sentido, en el año 2016, la World Endometriosis Society emitió un consenso donde recomienda que todas las pacientes sometidas a cirugía por endometriosis deben tener una descripción utilizando el rAFS, en aquellas con endometriosis profunda se debe complementar con la clasificación de ENZIAN; y si la fertilidad representa una preocupación se debe hacer el cálculo del EFI (18).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las dos formas de presentación clásica de la endometriosis son el dolor crónico y la infertilidad. Sin embargo, el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio y heterogéneo e incluye: dismenorrea, dolor pélvico crónico (acíclico), infertilidad, dispareunia (y disfunción sexual), síntomas gastrointestinales (y constipación), síntomas urológicos (disuria y hematuria) y fatiga (19,20). De igual forma, las mujeres con endometriosis pueden cursar asintomáticas. El dolor se caracteriza por ser tipo dismenorrea secundaria que inicia previo a la menstruación y puede ser de origen inflamatorio o neuropático (1,19). La severidad del dolor no correlaciona con el estadio de la endometriosis. Sin embargo, la presencia de lesiones vaginales correlaciona con dispareunia severa y se piensa que profundidad de la invasión en la endometriosis infiltrativa profunda sí guarda relación con el dolor (7,19) Es importante recalcar que la naturaleza crónica del dolor puede perpetuarse con la sensibilización periférica (disminución del umbral de activación de nervios periféricos) y sensibilización central (cambios estructurales y funcionales a nivel de sistema nervioso central que exageran el estímulo doloroso o incluso lo continúan

amplificando y expresando una vez retirado el estímulo original) (21).

A la exploración física, se pueden encontrar masas anexiales, induraciones dolorosas o nódulos en la pared rectovaginal, los ligamentos uterosacros, las paredes pélvicas, y el recto (20).

Se han reportado casos con manifestaciones clínicas inusuales pero que están en relación a focos de endometriosis extrapélvica: endometriosis torácica con neumotórax, dolor torácico y hemoptisis; endometriosis abdominal (visceral o parietal) con masas palpables y dolor; y otros sitios de endometriosis incluso menos frecuentes con sus manifestaciones respectivas como el cerebro (convulsiones catameniales), la médula espinal (parestias, lumbalgia, incontinencia) y la nariz (con epistaxis cíclica) (22). Es por esta razón y debido a la gran variabilidad de lesiones endometrióticas y condiciones coexistentes, que se considera la endometriosis como un fenómeno multisistémico (1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo debido a varios factores: la inespecificidad de sus síntomas, la no presencia de biomarcadores específicos, la falta de concientización de la existencia de la enfermedad tanto en la población general como en profesionales de la salud y la estigmatización o normalización de los síntomas. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 7 años (1).

El "gold standard" para el diagnóstico es la visualización directa de las lesiones mediante laparoscopia. Esto debido a la localización predominantemente intraabdominal sumado a su pequeño tamaño. También se puede utilizar ultrasonido transvaginal para la visualización

de las lesiones que involucran órganos pélvicos. La excisión del tejido y la confirmación histológica del tejido es altamente recomendable debido a la baja confiabilidad de únicamente inspección visual. La apariencia histológica típica consiste en glándulas endometriales, estroma y macrófagos con hemosiderina (3). Sin embargo, la cirugía es apropiada únicamente cuando los síntomas alcanzan un nivel de severidad que justifiquen el riesgo del procedimiento como tal. No obstante, el umbral de severidad para considerar la cirugía varía de sobremanera, esto debido asociado a cada médico, razones económicas y de atención en salud (1).

En cuanto al examen físico para pacientes con sospecha de endometriosis se recomienda una evaluación ginecológica completa con examen abdominal y tacto rectal. Se debe considerar el diagnóstico en pacientes con induraciones o nódulos dolorosos en la pared rectovaginal al tacto (23).

En cuanto a resonancia magnética, no se ha establecido su adecuado uso para el diagnóstico. Además, no se recomienda el uso de biomarcadores en tejido endometrial o plasma para el diagnóstico (23).

TRATAMIENTO

A la hora de la elección del tratamiento para esta patología se deben tomar en cuenta múltiples factores: síntomas predominantes, edad, perfil de efectos adversos, localización y extensión de las lesiones, tratamientos previos y costo. El manejo es usualmente multidisciplinario. Un 50% de las mujeres con esta patología tienen síntomas recurrentes en un periodo de 5 años independientemente del tratamiento utilizado. A grandes rasgos se puede dividir el tratamiento en médico y quirúrgico (1).

Tratamiento médico

El tratamiento actual consiste en supresión local o sistémica de estrógenos, inhibición de la proliferación del tejido e inhibición de la inflamación. El objetivo primordial es prevenir la recurrencia y reducir los síntomas.

Debido a que el tratamiento hormonal es necesitado a largo plazo, el régimen ideal debe ser costo efectivo, bien tolerado y sin riesgos significativos para la paciente (3).

El tratamiento de primera línea son los anticonceptivos orales, tanto combinados como con sólo progestágenos. La segunda línea la constituyen los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) debido a que suprimen los niveles sistémicos de estrógenos. Elagolix, es el primer fármaco para el tratamiento del dolor pélvico secundario a endometriosis, ya está siendo utilizado en Norteamérica. También se ha utilizado inhibidores de la aromatasa para el tratamiento no oficial de esta patología en pacientes con síntomas resistentes a tratamiento hormonal.

La monoterapia con progestina ha sido históricamente favorecida en mujeres que fallan en la terapia hormonal combinada, fumadoras mayores de 35 años y mujeres con factores de riesgo predisponentes para el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos tromboticos. Sin embargo, algunos autores sugieren que los métodos de progestágeno solo como acetato de noretindrona y dienogest pueden ser superiores a los anticonceptivos orales combinados y puede considerarse de primera línea, especialmente en mujeres con endometriosis rectovaginal y extrapélvica (3).

Los métodos de sólo progestina pueden administrarse por vía oral, intrauterina, parenteral o implantable y todos tienen al

sangrado como su más común efecto secundario. El sangrado avanzado puede mejorarse con un curso de estrógenos orales de 7 a 14 días. El dispositivo intrauterino liberador de levonogestrel ha sido útil en la disminución del dolor por endometriosis, sin embargo, no está aprobado por la FDA.

En cuanto a la analgesia para el dolor asociado a la endometriosis se utiliza combinación de acetaminofén y AINES. Se recomiendan los opioides para dolores severos aislados, no para tratamiento crónico (1). El tratamiento médico no incrementa la fertilidad ni resuelve los endometriomas o la enfermedad infiltrativa profunda (3).

En cuanto a tratamientos alternativos, se ha utilizado Danazol debido a su efecto atrofiante del tejido endometrial ectópico. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios androgénicos, no ha sido muy utilizado.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía ha demostrado disminuir el dolor en algunas pacientes, no en todas. Este tratamiento debe ser considerado en pacientes con dolor resistente al tratamiento hormonal. El objetivo principal es la completa destrucción o remoción de los tejidos endometrióticos y las adherencias. Sin embargo, la efectividad es dependiente del cirujano.

La evidencia sobre la remoción quirúrgica de lesiones de endometriosis superficiales no es clara y se encuentra en debate actualmente. El tratamiento puede ser conservativo con únicamente remoción de las lesiones o definitivo con histerectomía con o sin ooforectomía. El manejo de las lesiones peritoneales puede incluir ablación de la lesión o escisión. La ablación no se debe realizar cuando las lesiones se

encuentran muy cercanas a estructuras importantes como el uréter, intestino o vejiga.

La histerectomía es común, en mujeres de 30-34 años el dolor pélvico asociado a endometriosis constituye la primera indicación de histerectomía (1). Se recomienda considerar la histerectomía con ooforectomía en mujeres que tienen paridad satisfecha y fallan a responder a otros tratamientos más conservadores, sin embargo, se debe informar a las pacientes que este tratamiento no necesariamente va a curar toda su sintomatología (23). Una revisión sistemática reciente de Cochrane reportó que la cirugía laparoscópica para endometriosis claramente disminuye el dolor a los 6 y 12 meses comparado con la laparoscopia diagnóstica únicamente.

CONCLUSIONES

La endometriosis es una enfermedad con alta morbilidad y prevalencia que afecta a millones de mujeres alrededor del mundo. Hoy existen múltiples teorías acerca de fisiopatología y se han propuesto numerosos factores etiológicos que deben continuarse estudiando, lo cual permitiría dilucidar alternativas terapéuticas en dicho proceso. A pesar de su importante prevalencia, no se ha adaptado un sistema de clasificación universal y se recomienda utilizar una combinación de los tres principales sistemas actuales (rAFS, ENZIAN y EFI). El complejo diagnóstico de la endometriosis y la problemática del retraso del mismo desde el inicio de los síntomas, constituyen un verdadero reto a la hora del abordaje médico. El manejo debe ser multidisciplinario y estar enfocado al síntoma que se intenta revertir y por el cual consulta la paciente. Nuevas terapias están siendo estudiadas para brindar mejores resultados en casos refractarios a tratamiento médico y

quirúrgico debido a la alta recurrencia de sus síntomas.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244–56.dddddd
2. Zhang T, Carolis C De, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;17(10):945–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017>
3. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;0(0):1–15.
4. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-maleki L, Nouri M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2020;106(February 2018):163–74.
5. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis: 1985. *Fertil Steril* [Internet]. 1985;43(3):351–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48430-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48430-X)
6. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril*. 1995;63(5):1108–10.
7. Vercellini P, Trespidi L, Giorgi O De, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;65(2):299–304. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58089-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58089-3)
8. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67(6):822–9.
9. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Giorgi O De, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2679–85.
10. Haas D, Wurm P, Shamiyeh A, Shebl O, Chvatal R, Oppelt P. Efficacy of the revised Enzian classification: a retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? *Arch Gynecol Obs*. 2013;287:941–5.
11. Haas D, Oppelt P, Shebl O, Shamiyeh A, Mayer R. Enzian classification: does it correlate with clinical symptoms and the rASRM score? *ACTA Obstet Gynecol*. 2013;92:562–6.
12. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *ACTA Obstet Gynecol*. 2013;92(8):3–7.
13. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(4):213–20.
14. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(5):1609–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>
15. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, Hooghe TD. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1280–8.
16. Li X, Zeng C, Zhou YF, Yang HX, Shang J, Zhu SN, et al. Endometriosis Fertility Index for Predicting Pregnancy after Endometriosis Surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(16):1932–7.
17. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Endometriosis Fertility Index for Predicting Non-assisted Reproductive Technology Pregnancy after Endometriosis Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *BGOJ*. 2020;00:1–10.
18. 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.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):223–36.
20. Wölfler M, Holland T, Meinhold-Herleein I. History Taking, Office Diagnostics and Imaging. In: Mettler L, Alkatout I, Keckstein J, Meinhold-Herleein I, editors. *Endometriosis – A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment*. Schramberg: Endo Press; 2017. p. 98–104.
21. Aredo J V., Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88–97.

22. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Sim M, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):373–89.
23. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Hooghe TD, Bie B De, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12.S