

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis sintomática en mujeres en edad reproductiva en el Seguro Social de Salud (EsSalud)

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of symptomatic endometriosis in women of reproductive age for the Peruvian Social Security (EsSalud)

Esperanza Torres Arones^{1,a}, Wendy Nieto-Gutierrez^{2,3,b}, Dante Juan Benavides Morales^{1,c}, José Luis Cabanillas Fernández^{4,d}, Carlomagno Morales Ruiz^{5,e}, Blanca Madalengoitia Rangel^{6,f}, Irma Patricia Orihuela Cabrera^{1,g}, Naysha Becerra-Chauca^{2,h}, Sergio Goicochea-Lugo^{2,3,i}, Alvaro Taype-Rondan^{2,j}, Stefany Salvador-Salvador^{2,k}, Ana Brañez-Condorena^{2,l}, Lourdes Carrera-Acosta^{2,m}

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

² Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud. Lima, Perú.

³ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

⁵ Hospital II EsSalud Huaraz. Huaraz, Perú.

⁶ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7772-5586>

^b Médico cirujano, magister en ciencias en investigación epidemiológica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8012-1520>

^c Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5055-8462>

^d Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7423-936X>

^e Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. FACOG Fellow, American College Obstetricians and Gynecologists. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6321-7067>

^f Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9012-5987>

^g Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-4572>

^h Licenciada en obstetricia, magister en salud pública y salud global. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5706-7351>

ⁱ Médico cirujano. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547>

^j Médico cirujano, magister en ciencias en investigación epidemiológica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8758-0463>

^k Licenciada en obstetricia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0248-6644>

^l Médico cirujano. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-3025>

^m Médico cirujano, especialista de gestión en salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9245>

An Fac med. 2024;85(3). DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i3.28197>

Correspondencia:

Lourdes del Rocío Carrera Acosta
ietsi.gpc@gmail.com

Recibido: 30 de mayo 2024

Aprobado: 26 de julio 2024

Publicación en línea: 20 de septiembre 2024

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Contribuciones de autoría: Todos los autores contribuyeron a la elaboración de la guía. WNG, NBC, y SGL, llevaron a cabo las búsquedas sistemáticas, evaluaron la calidad de los estudios, y determinaron la certeza de la evidencia para cada pregunta. WNG fue responsable de redactar la versión inicial del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios identificados, así como en la formulación de recomendaciones y las buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Citar como: Torres E, Nieto-Gutierrez W, Benavides D, Cabanillas J, Morales C, Madalengoitia B, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis sintomática en mujeres en edad reproductiva en el Seguro Social de Salud (EsSalud). An Fac med. 2024;85(3). DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i3.28197>

Resumen

Introducción. Este artículo sintetiza la guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de mujeres con endometriosis sintomática en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo.** Proporcionar recomendaciones clínicas fundamentadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de mujeres con endometriosis sintomática en EsSalud. **Métodos.** Se constituyó un grupo elaborador de la guía (GEG), compuesto por médicos especialistas y metodólogos. Este GEG formuló seis preguntas clínicas que la GPC debía responder. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y, cuando fue necesario, estudios primarios en las bases de datos PubMed y CENTRAL entre diciembre de 2021 y febrero de 2022. La evidencia relevante se seleccionó para responder a cada una de las preguntas clínicas planteadas. La certeza de la evidencia se evaluó utilizando la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Durante reuniones regulares, el GEG empleó esta metodología para revisar la evidencia y desarrollar las recomendaciones, las buenas prácticas clínicas, y los flujogramas. La GPC fue finalmente aprobada mediante la Resolución N° 62-IETSI-ESSALUD-2022. **Resultados.** Esta GPC respondió a seis preguntas clínicas, distribuidas en dos áreas: diagnóstico y manejo de la endometriosis. A partir de estas preguntas, se elaboraron ocho recomendaciones (una fuerte y siete condicionales), 21 buenas prácticas clínicas, y dos flujogramas. **Conclusión.** Este artículo presenta un resumen de la metodología y las conclusiones basadas en la evidencia de la GPC para el diagnóstico y tratamiento de mujeres con endometriosis sintomática en EsSalud.

Palabras clave: Endometriosis; Guía de Práctica Clínica; GRADE; Medicina Basada en Evidencias (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. This article summarizes the clinical practice guideline (CPG) for the diagnosis and treatment of women with symptomatic endometriosis in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective.** The aim is to offer evidence-based clinical recommendations for diagnosing and managing women with symptomatic endometriosis in EsSalud. **Methods.** A guideline development group (GEG), consisting of medical specialists and methodologists, was established to create this CPG. The GEG formulated six clinical questions that guided the development of the CPG. Systematic searches of systematic reviews and –where applicable– primary studies were carried out in PubMed and CENTRAL between December 2021 and February 2022. Relevant evidence was selected to address each clinical question. The certainty of the evidence was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach. Throughout the CPG development process, the GEG held regular meetings to assess the evidence and formulate recommendations, establish points of good clinical practice, and develop flowcharts. The CPG was formally approved through Resolution No. 62-IETSI-ESSALUD-2022. **Results.** The CPG addressed six clinical questions, categorized into two primary areas: the diagnosis and management of endometriosis. Based on these questions, eight recommendations were developed, comprising one strong recommendation and seven conditional ones. Additionally, 21 good clinical practice points and two flowcharts were created. **Conclusion.** This article outlines the methodology and evidence-based conclusions of the CPG for the diagnosis and treatment of women with symptomatic endometriosis in EsSalud.

Keywords: Endometriosis; Clinical Practice Guideline; GRADE; Evidence-Based Medicine (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se caracteriza por la presencia de tejido semejante al endometrio en ubicaciones fuera del útero que puede manifestarse como lesiones en el peritoneo, implantes superficiales, quistes ováricos o lesiones con infiltración profunda ⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor del 10% de las mujeres y niñas en edad reproductiva en todo el mundo tienen endometriosis, lo que corresponde a aproximadamente 190 millones de casos a nivel global ⁽²⁾. No obstante, esta cifra podría ser mayor, ya que la endometriosis a menudo no se diagnostica ⁽³⁾, en gran parte debido a la subvaloración de los síntomas y sus consecuencias. Tanto el público como muchos profesionales de la salud no siempre reconocen que el dolor pélvico relacionado con la endometriosis puede afectar gravemente la calidad de vida de las pacientes, lo que conduce a la normalización de los síntomas y a retrasos considerables en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Una evaluación y tratamiento adecuados de los casos de endometriosis podrían mitigar sus efectos negativos sobre la calidad de vida y la fertilidad en las mujeres afectadas. Por este motivo, el Seguro Social de Salud (EsSalud) ha priorizado la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) para establecer directrices basadas en evidencia que optimicen la atención y manejo de esta condición.

Esta GPC ha sido desarrollada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud. Su propósito es proporcionar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, buscando mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones en las pacientes que padecen esta enfermedad.

METODOLOGÍA

El proceso utilizado para desarrollar esta GPC se describe en detalle en su versión "in extenso", disponible para descargar en el sitio web del IETSI de EsSalud

(<https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/>).

En resumen, la metodología aplicada fue la siguiente:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se creó un GEG compuesto por metodólogos y especialistas en ginecología y obstetricia.

Formulación de preguntas

De acuerdo con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG elaboró 6 preguntas clínicas (Tabla 1). Cada una de estas preguntas podría incluir una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia

Para cada pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) entre diciembre de 2021 y febrero de 2022. Estas revisiones podían ser artículos científicos, localizados mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y CENTRAL, o realizadas como parte de una GPC previa, encontradas a través de una búsqueda sistemática de GPC (Material Suplementario 1). Si se identificaba una RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) modificado por EsSalud ⁽⁵⁾, se seleccionaba una para cada desenlace relevante y se actualizaba si el GEG lo consideraba necesario. En caso de no encontrar RS de calidad adecuada, se procedía con una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia utilizando la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) ⁽⁶⁾.

Además, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace, ya sea como diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos o diferencias de medias para desenlaces numéricos. En el cálculo de las diferencias de riesgos, se utilizó la incidencia del desenlace en el grupo control re-

portada por la evidencia, a menos que se indique lo contrario para alguna pregunta específica (Material Suplementario 2).

Formulación de las recomendaciones

El GEG evaluó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, utilizando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE ^(7,8). Para esto, se consideraron los siguientes aspectos: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Después de discutir estos puntos para cada pregunta, el GEG formuló cada recomendación mediante consenso o mayoría simple, asignando una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (Tabla 2).

Formulación de buenas prácticas clínicas

El GEG desarrolló las buenas prácticas clínicas (BPC) principalmente basándose en su experiencia clínica y en la adopción de guías o protocolos existentes.

Revisión por expertos externos

Esta GPC fue sometida a revisión en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones de EsSalud. Además, la versión extensa se envió electrónicamente a expertos externos para su revisión (como se detalla en la sección de agradecimientos). Los comentarios recibidos durante estas revisiones se consideraron para ajustar las recomendaciones finales, cuando resultó pertinente.

Aprobación de la GPC

La presente GPC fue aprobada para su uso en EsSalud, con Resolución N° 62-IETSI-ESSALUD-2022.

Actualización de la GPC:

La GPC tiene una vigencia de cinco años. Al final de este período, se llevará a cabo una RS de la literatura para su actualización, para decidir si se actualiza la GPC o se elabora una nueva versión.

Recomendaciones

La presente GPC abordó 6 preguntas clínicas, y se formularon 8 recomendacio-

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Pregunta 1. En mujeres con sospecha de endometriosis, ¿se debería realizar el estudio del biomarcador CA-125 para el diagnóstico clínico de esta enfermedad?		
En mujeres con sospecha de endometriosis, sugerimos no utilizar el biomarcador CA-125 para el diagnóstico clínico de esta enfermedad.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Se define como sospecha clínica de endometriosis cuando una mujer presenta uno o más de los siguientes síntomas o signos: <ul style="list-style-type: none"> Dolor pélvico persistente^a relacionado con la menstruación (dismenorrea) que afecta las actividades diarias y la calidad de vida Dolor pélvico persistente¹ no cíclico Dolor persistente¹ durante o después de las relaciones sexuales Síntomas gastrointestinales cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular, evacuaciones intestinales dolorosas. Síntomas urinarios cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular sangre en la orina o dolor al orinar Infertilidad en asociación con 1 o más de los anteriores. 	BPC	
^a Se define como dolor persistente al dolor que se presenta por más de 6 meses		
En mujeres que presentan disquecia, disuria o rectorragia, especialmente catameniales, hay que sospechar una endometriosis infiltrante profunda.	BPC	
El médico debe optar el uso del biomarcador CA-125 para el descarte de cáncer epitelial de ovario frente a una tumoración anexial.	BPC	
Pregunta 2. En mujeres con sospecha de endometriosis, ¿se deberían realizar estudios imagenológicos (ecografía o resonancia magnética) para el diagnóstico fenotípico de esta enfermedad?		
En pacientes con sospecha de endometriosis, recomendamos realizar la ecografía transvaginal para el diagnóstico fenotípico de la enfermedad	Recomendación fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes con sospecha de endometriosis, sugerimos realizar la resonancia magnética como parte de la estrategia diagnóstica de la enfermedad en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> Sospecha de endometriosis profunda pero con duda diagnóstica o resultados negativos en la ecografía Sospecha clínica de endometriosis no profunda (endometrioma, etc.) y duda diagnóstica en la ecografía. 	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕○)
La ecografía transvaginal debe ser complementada con una ecografía abdomino-pélvica.	BPC	
En casos donde no sea posible realizar una ecografía transvaginal considerar una ecografía transrectal y/o abdomino-pélvica.	BPC	
Es útil realizar el estudio doppler como prueba adicional en endometriomas de patrón atípico en el diagnóstico ecográfico de endometriosis ovárica para mejorar la precisión diagnóstica y descartar malignidad.	BPC	
En centros con disponibilidad de resonancia magnética, la extensión de la endometriosis profunda puede ser evaluada con esta herramienta.	BPC	
Asegúrese de que las pruebas imagenológicas sean realizadas e interpretadas por un profesional de la salud con experiencia en la caracterización de imágenes de endometriosis.	BPC	
Utilizar una escala de clasificación para la descripción morfológica mediante la ecografía y resonancia magnética de la endometriosis para la planificación pre-quirúrgica, priorizando la escala #ENZIAN.	BPC	
Pregunta 3. En mujeres con resultado negativo en pruebas de imagen no invasivas pero con alta sospecha de endometriosis, ¿se debería realizar laparoscopia solo para el diagnóstico de la enfermedad?		
En mujeres con resultado negativo en pruebas de imágenes no invasivas, pero en quienes persiste la alta sospecha clínica de endometriosis, sugerimos no realizar laparoscopia sólo con fines de diagnóstico de la enfermedad.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En mujeres con resultado negativo en pruebas de imágenes no invasivas, habiéndose excluidos otros diagnósticos, pero en quienes persiste la alta sospecha clínica de endometriosis, y tienen deseo de gestación inmediata y/o infertilidad, se podrá considerar realizar laparoscopia con fines diagnósticos y terapéuticos luego de discutir los beneficios y daños del procedimiento.	BPC	
En mujeres con resultado negativo en pruebas de imágenes no invasivas, pero en quienes persiste la alta sospecha clínica de endometriosis y no tienen deseo de fertilidad inmediata, se podrá considerar realizar laparoscopia con fines diagnósticos y terapéuticos luego de discutir los beneficios y daños del procedimiento. Para esto, se debe cumplir alguna de las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> Cuando la paciente tenga contraindicaciones para el uso de la terapia médica empírica. Cuando no haya respuesta a la terapia médica empírica. 	BPC	
En caso se decida realizar la laparoscopia, realizar biopsias de las lesiones sugestivas de endometriosis para enviarlas a patología. En caso la inspección visual sea negativa, considere tomar biopsias de los lugares más frecuentes en donde suele presentarse la endometriosis (ligamentos uterosacros, tabique rectovaginal, y fondo de saco de Douglas).	BPC	
Pregunta 4: En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática, ¿se debería indicar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el manejo del dolor producto de la enfermedad?		
En mujeres con endometriosis sintomática sin indicación quirúrgica inmediata, sugerimos ofrecer antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por periodos cortos (máximo de tres días por tres ciclos menstruales), en base a la aceptabilidad de la mujer y acompañado o no con otro tratamiento para manejo del dolor.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕○○○)

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).

Enunciado				Tipo *	Certeza *
La decisión del tipo de AINE a usar en mujeres con endometriosis sintomática se tomará en base a los valores y preferencias de la mujer, tomando en cuenta las siguientes propuestas:					
Fármaco	Dosis Inicial	Dosis subsiguientes	Dosis máximas diarias para periodo igual o menor a 3 días consecutivos		
Ibuprofeno	400 mg	400 mg cada 4 a 6 horas	2400 mg/día		
Ibuprofeno	800 mg	800 mg cada 8 horas	2400 mg/día		
Naproxeno	500 mg	250 mg cada 6 u 8 horas	1500-2000 mg/día		
Diclofenaco	75 mg	75mg cada 12 horas	150 mg/día	BPC	
Tomar en cuenta: Los AINE se toman al inicio de la menstruación y se continúan durante 1 a 3 días o la duración habitual de los síntomas dolorosos. Las pacientes con síntomas graves pueden comenzar a tomar un AINE 1 o 2 días antes del inicio de la menstruación. Todas las dosis mostradas son para mujeres adultas o adolescentes. Los pacientes deben estar bien hidratados y sin enfermedad renal significativa (ClCr > 60 ml/minuto). Evite el uso de AINE en mujeres con antecedentes de alergia a los AINE, hemorragia gastrointestinal, coagulopatía, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática o asma sensible a la aspirina. Usar con precaución o evitar en pacientes que reciben medicación concomitante con anticoagulantes, glucocorticoides sistémicos, litio, diuréticos de asa y otros medicamentos que interactúan con los AINE.					
Pregunta 5. En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática, ¿se debería indicar tratamiento hormonal para el manejo dolor crónico de la enfermedad?					
En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática sin indicación quirúrgica ni deseo de fertilidad inmediata sugerimos ofrecer tratamiento hormonal para manejo del dolor con anticonceptivos combinados, progestinas o agonistas de la hormona GnRH.				Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕○○○)
En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática sin indicación quirúrgica ni deseo de fertilidad inmediata sugerimos no ofrecer danazol ni inhibidores de la aromatasas para manejo del dolor.				Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕○○○)
La decisión del tipo de tratamiento hormonal a usar en mujeres con endometriosis sintomática se tomará en base a los valores y preferencias de la mujer. Se debe considerar priorizar el uso de anticonceptivos orales combinados y progestinas por tener menores efectos adversos.					
Las combinaciones disponibles en hospitales de Esalud son:					
Fármaco	Dosis	Presentación/dosis	Duración máxima		
Etinilestradiol + Levonorgestrel	30 µg + 150 µg	Blister/mes	Largo plazo	BPC	
Acetato de Medroxiprogesterona	150 mg	AMP/cada 3 meses	Largo plazo		
Acetato de Medroxiprogesterona	5 mg	TAB/diario	Largo plazo		
Leuprorelina Acetato	3.75 mg	AMP / mes	6 meses		
Triptorelina	3.75 mg	AMP /mes	6 meses		
En mujeres a las que se les indica los agonistas de hormona GnRH, se podría considerar añadir anticonceptivos orales combinados. En ese caso la duración del tratamiento con agonistas de la hormona GnRH será de 6 meses; sin embargo, en casos excepcionales se puede extender la terapia como máximo hasta 12 meses, pero con controles médicos constantes.				BPC	
En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática sin respuesta al tratamiento médico o quirúrgico, o sin disponibilidad de otros tipos de tratamientos hormonales, se podría considerar el uso de danazol e inhibidores de la aromatasas para manejo del dolor.				BPC	
Pregunta 6: En mujeres con diagnóstico de endometriosis, ¿se debería indicar tratamiento quirúrgico para el manejo de la enfermedad?					
En mujeres con diagnóstico de endometriosis con respuesta insuficiente al tratamiento médico, sugerimos ofrecer tratamiento quirúrgico, priorizando la laparoscópica (considerando los recursos disponibles y comunicando los potenciales riesgos y beneficios de la misma). El manejo quirúrgico debe ser realizado por un grupo multidisciplinario capacitado y en establecimientos que cuenten con la logística para el abordaje y recuperación de los pacientes.				Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕○○○)
En mujeres con diagnóstico de endometriosis, las indicaciones para el tratamiento quirúrgico para la endometriosis son:					
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico refractario • Contraindicaciones al uso o efectos adversos severos de tratamiento médico. • Negativa a usar tratamiento médico. • Rotura de endometrioma o torsión ovárica • Enfermedad invasiva grave del intestino, la vejiga, los uréteres o los nervios pélvicos 				BPC	
En mujeres sin deseo de gestación inmediata, se indicará anticonceptivos orales combinados o de solo progestina a largo plazo después de la cirugía.				BPC	
En mujeres con diagnóstico de endometriosis (superficial o profunda) o endometrioma con indicación de cirugía, se debería usar la técnica de escisión.				BPC	
En mujeres con diagnóstico de endometriosis y hallazgos de endometriosis profunda, la decisión de realizar intervención quirúrgica debe ser tomada de manera conjunta con la paciente, teniendo en cuenta que la complejidad de la cirugía incrementa los riesgos. Si se decide realizar la cirugía, se priorizará la técnica más conservadora, es decir, la escisión, en lugar de resección intestinal, dependiendo del tamaño de la lesión y multifocalidad.				BPC	
En mujeres con endometrioma de ovario, se debe realizar una cistectomía en lugar de drenaje y coagulación.				BPC	

* Recomendación basada en evidencias, (R) o buenas prácticas clínicas (BPC) basadas en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación.

Enunciado	Significado
Certeza de una recomendación	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término "Recomendamos"
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término "Sugerimos"

nes (1 fuerte y 7 condicionales), 21 BPC, y 2 flujogramas (Tabla 1, Figuras 1 y 2).

Pregunta 1. En mujeres con sospecha de endometriosis, ¿se debería realizar el estudio del biomarcador CA-125 para el diagnóstico de esta enfermedad?

Evidencia: Encontramos tres RS ⁽⁹⁻¹¹⁾, de las cuales elegimos la RS de Nisenblat 2016 ⁽¹¹⁾ por ser la de mayor calidad y más reciente. Esta RS evaluó la exactitud diagnóstica de CA-125 teniendo como prueba de referencia la cirugía (laparotomía o laparoscopia).

Para esta pregunta comparamos dos escenarios: el escenario 1 fue realizar la evaluación de CA-125 y el escenario 2 fue no realizar el CA-125. Sobre el escenario 1, si se obtiene un valor <35 U/ml, no se realiza las pruebas de imágenes no invasivas (ecografía y resonancia magnética) y se concluye que la paciente no tiene endometriosis. Sin embargo, si se obtiene un valor ≥35 U/ml, se realiza las pruebas de imágenes no invasivas. Por otro lado, sobre el escenario 2, si no se realiza la evaluación de CA-125, se realiza las pruebas de imágenes no invasivas a todos los pacientes. Para estos escenarios, consideramos una probabilidad de tener endometriosis del 10% según el Reporte mundial de la Organización Mundial de Salud ⁽¹²⁾.

Beneficios: Si se realiza el escenario 1 como estrategia diagnóstica de endome-

triosis en lugar de realizar el escenario 2 a 10 mujeres con endometriosis, posiblemente 4 (Intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 3 a 5) saldrían positivas a la prueba de CA-125, por lo cual se les realizaría pruebas de imagen no invasivas (ecografía y resonancia magnética) adicionales para el diagnóstico de endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 como estrategia diagnóstica de endometriosis en lugar de realizar el escenario 2 a 90 mujeres sin endometriosis, posiblemente 83 (IC95%: 80 a 85) mujeres no hubieran recibido pruebas de imagen no invasivas innecesarias.

Daños: Si se realiza el escenario 1 como estrategia diagnóstica de endometriosis en lugar de realizar el escenario 2 a 10 mujeres con endometriosis, posiblemente 6 (IC95%: 5 a 7) mujeres con endometriosis no recibirían pruebas de imagen no invasivas y se les describiría erróneamente como mujeres sin endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 como estrategia diagnóstica de endometriosis en lugar de realizar el escenario 2 a 90 mujeres sin endometriosis, posiblemente 7 (IC95% 5 a 10) mujeres saldrían positivas a la prueba de CA-125, por lo cual se les realizaría pruebas de imagen no invasivas innecesariamente al realmente no tener endometriosis.

Recomendación: Debido a que el uso del biomarcador CA-125 presenta una sensibilidad reducida en comparación con la

prueba de referencia, lo que podría resultar en un elevado número de falsos y retrasar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la endometriosis, se optó por realizar una recomendación en contra del uso de CA-125 para el diagnóstico de esta enfermedad. Dado que la evidencia disponible tenía una certeza muy baja, se formuló una recomendación condicional.

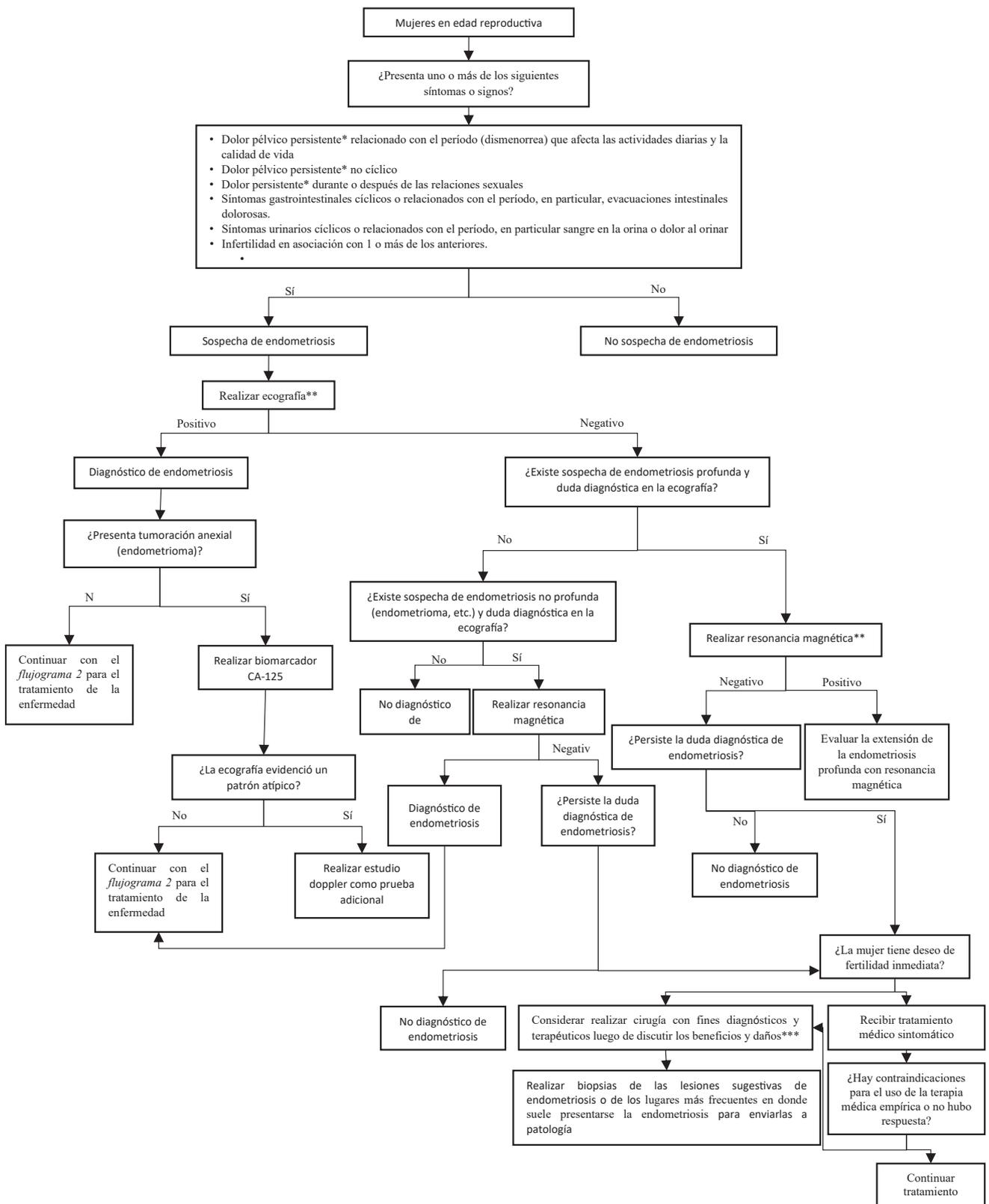
Pregunta 2. En mujeres con sospecha de endometriosis ¿se deberían realizar estudios imagenológicos (ecografía y resonancia magnética) para el diagnóstico de la enfermedad?

Ecografía transvaginal:

Evidencia: Encontramos una RS ⁽¹³⁾, la cual fue elegida debido a que incluyó los desenlaces de interés. Esta RS evaluó la exactitud diagnóstica de la ecografía transvaginal teniendo como prueba de referencia la cirugía (laparotomía o laparoscopia).

Para esta pregunta comparamos dos escenarios: el escenario 1 fue realizar ecografía transvaginal y el escenario 2 fue no realizar ecografía transvaginal. Sobre el escenario 1, si se obtiene un valor positivo, se brinda tratamiento médico o quirúrgico para endometriosis. Sin embargo, si se obtiene un valor negativo, se descarta el diagnóstico de endometriosis. Por otro lado, en el escenario 2, si no se realiza ecografía transvaginal, se brinda tratamiento médico empírico

Figura 1. Flujograma para el diagnóstico de endometriosis.

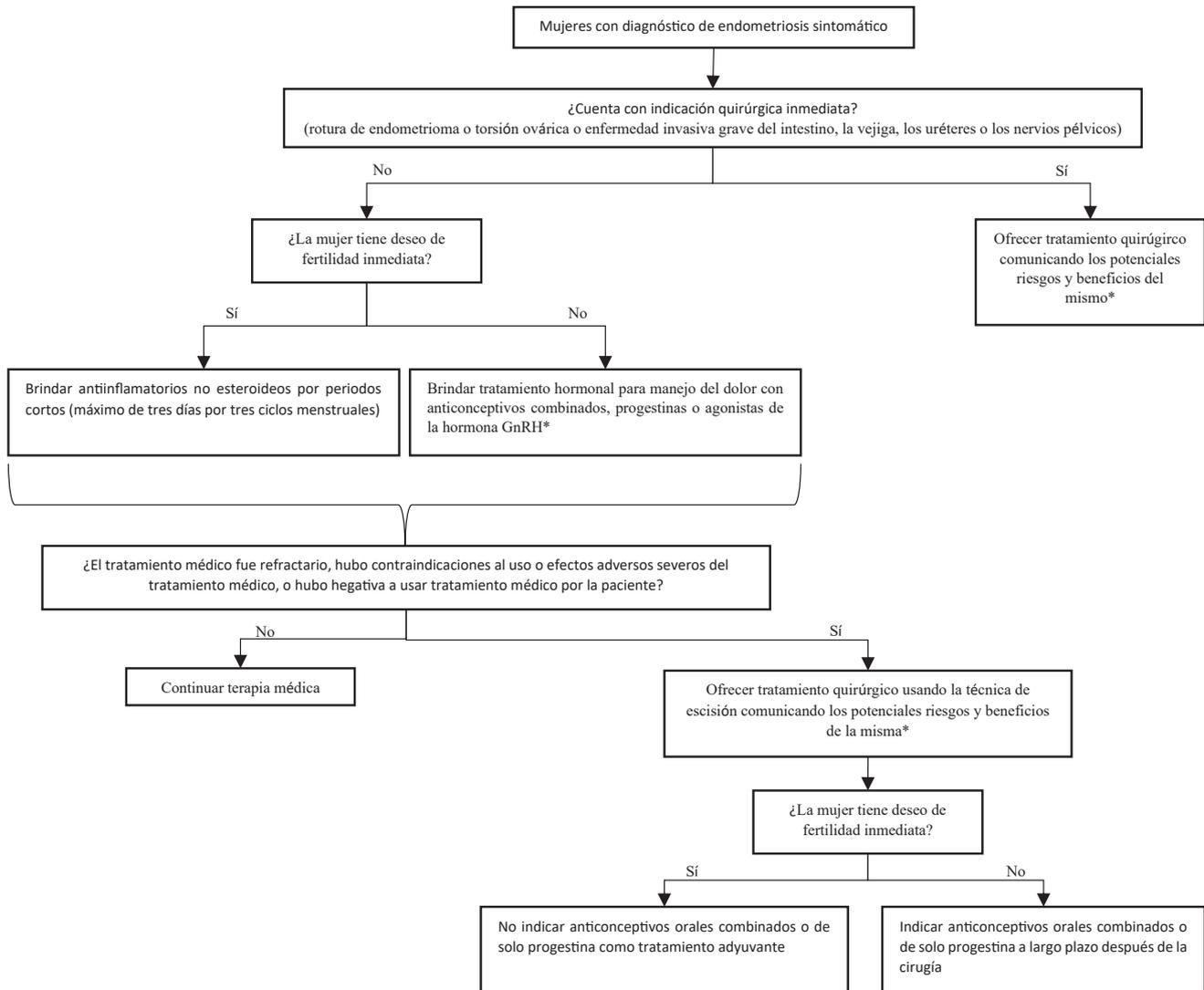


*Se define como dolor persistente al dolor que se presenta por más de 6 meses

** Utilizar una escala de clasificación para la descripción morfológica mediante la ecografía y resonancia magnética de la endometriosis en la planificación pre-quirúrgica, priorizando la escala #ENZIAN.

*** Se considerará la cirugía cuando la paciente tenga contraindicaciones para el uso de la terapia médica empírica o cuando no haya respuesta a la terapia médica empírica.

Figura 2. Flujograma para el manejo de la endometriosis.



*Se priorizará la laparoscópica como tratamiento quirúrgico, considerando los recursos disponibles.

para endometriosis. Para estos escenarios, consideramos una probabilidad de tener endometriosis del 10% según el Reporte mundial de la Organización Mundial de Salud ⁽¹²⁾.

Beneficios: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente 7 (IC95% 3 a 10) mujeres recibirían tratamiento médico temprano al tener endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente en 86 (IC95%: 80 a 90) mujeres se evitaría un tratamiento innecesario.

Daños: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario

2, posiblemente 3 (IC95%: 0 a 7) mujeres no recibirían tratamiento médico temprano al realmente tener endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente 4 (IC95%: 0 a 10) mujeres recibirían tratamiento médico innecesariamente al realmente no tener endometriosis.

Recomendación: Dado que la ecografía transvaginal ofrecería un beneficio moderado al diagnosticar correctamente a un gran número de paciente con endometriosis, y los daños asociados con su uso serían muy pequeños, se optó por una recomendación a favor de la prueba. Aunque la certeza de

la evidencia es muy baja, se tuvo en cuenta que, además del beneficio moderado, la prueba es factible de aplicar y no generaría costos significativos, lo que llevó a formular una fuerza fuerte a la recomendación.

Resonancia magnética

Evidencia: Encontramos una RS ⁽¹³⁾, la cual fue elegida debido a que incluyó los desenlaces de interés. Esta RS evaluó la exactitud diagnóstica de resonancia magnética teniendo como prueba de referencia la cirugía (laparotomía o laparoscopia) en mujeres con sospecha clínica y/o ecográfica de endometriosis.

Para esta pregunta comparamos dos escenarios: el escenario 1 fue realizar resonancia magnética y el escenario 2 fue no realizar resonancia magnética. Sobre el escenario 1, si se obtiene un valor positivo, se brinda tratamiento médico o quirúrgico para endometriosis. Sin embargo, si se obtiene un valor negativo, se descarta el diagnóstico de endometriosis. Por otro lado, sobre el escenario 2, si no se realiza resonancia magnética, se brinda tratamiento médico empírico para endometriosis. Para estos escenarios, consideramos una probabilidad de tener endometriosis del 10% según el reporte mundial de la Organización Mundial de Salud ⁽¹²⁾.

Beneficios: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente 8 (IC95% 7 a 9) mujeres recibirían tratamiento médico temprano al tener endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente en 65 (IC95%: 46 a 83) mujeres se evitaría un tratamiento innecesario.

Daños: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente 2 (IC95%: 1 a 3) mujeres no recibirían tratamiento médico temprano al realmente tener endometriosis.

Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar de realizar el escenario 2, posiblemente 25 (IC95%: 7 a 44) mujeres recibirían tratamiento médico innecesariamente al realmente no tener endometriosis.

Recomendación: Considerando que la resonancia magnética mostró un beneficio moderado en la detección de la enfermedad, superando los daños mínimos observados, se decidió especificar una recomendación a favor de su uso en situaciones específicas. Aunque la evidencia tenía una certeza moderada, se reconoció que en nuestro contexto la disponibilidad de la resonancia magnética es limitada y que otras pruebas de imagen, más accesibles, podrían reemplazarla. Por ello, se decidió formular una recomendación condicional.

Pregunta 3. En mujeres con resultado negativo en pruebas de imagen no invasivas, pero con alta sospecha de endometriosis, ¿se debería realizar laparoscopia solo para el diagnóstico de la enfermedad?

Evidencia: Encontramos dos RS sobre estar pregunta ^(14,15). Seleccionamos la RS de Wykes 2004 ⁽¹⁵⁾ para el desenlace de complicaciones de la prueba y la RS de la GPC NICE 2017 ⁽¹⁴⁾ para los desenlaces de sensibilidad y especificidad, teniendo como prueba de referencia la histopatología.

Para esta pregunta comparamos dos escenarios: el escenario 1 fue realizar la laparoscopia diagnóstica y el escenario 2 fue no realizar la laparoscopia diagnóstica. Sobre el escenario 1, si se obtiene un valor positivo, se brinda tratamiento médico. Sin embargo, si se obtiene un valor negativo, se clasifica como dolor pélvico crónico y se exploran otros diagnósticos. Por otro lado, sobre el escenario 2, si no se realiza la laparoscopia diagnóstica, se brinda tratamiento médico empírico para endometriosis. Para estos escenarios, consideramos una probabilidad de tener endometriosis del 70% según consenso del panel dada la alta sospecha clínica.

Beneficios: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar del escenario 2, posiblemente 24 (IC95%: 23 a 25) mujeres no hubieran recibido tratamiento médico innecesario al realmente no tener endometriosis.

Daños: Si se realiza el escenario 1 a 100 mujeres en lugar del escenario 2, posiblemente 2 (IC95%: 1 a 4) mujeres no hubieran recibido tratamiento médico de forma temprana al realmente tener endometriosis.

Recomendación: En mujeres con pruebas de imagen no invasivas negativas, pero con una alta sospecha clínica de endometriosis y que no buscan fertilidad de inmediato, se consideró que los beneficios de realizar una laparoscopia diagnóstica frente a no realizarla y optar por terapia médica empírica eran triviales (puesto que si bien el número de mujeres en quienes se hubiera evitado el tratamiento médico innecesario al no tener realmente endometriosis fue importante, los eventos adversos del tratamiento médico serían infrecuentes y generalmente ma-

nejables). Los daños también se consideraron triviales (puesto que pocas mujeres con endometriosis no recibirían el tratamiento médico temprano, y tanto las consecuencias de no brindar el tratamiento médico tempranamente como las complicaciones de realizar la laparoscopia podrían ser poco frecuentes y potencialmente manejables). Sin embargo, los costos asociados no justifican los beneficios. Por lo tanto, se emitió una recomendación en contra. Dado que la evidencia tenía muy baja certeza y la aceptabilidad de la laparoscopia varía entre pacientes, la recomendación fue condicional.

Pregunta 4: En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomático, ¿se debería indicar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el manejo del dolor producto de la enfermedad?

Evidencia: Encontramos dos GPC ^(14,16) que realizaron una RS para esta pregunta y una RS publicada como artículo científico ⁽¹⁷⁾. Se seleccionó la GPC de NICE 2017 ⁽¹⁴⁾ debido a que presentaba los desenlaces de interés a través de riesgos relativos.

Beneficios: Si brindamos AINE a 1000 mujeres en lugar de no brindarlos, podría ser que no modifiquemos significativamente el alivio del dolor ni el uso de analgesia suplementaria, aunque la evidencia es incierta. Sin embargo, la evidencia muestra una tendencia a favor de los AINE en ambas situaciones (281 más por 1000 vs160 menos por 1000).

Daños: Si brindamos AINE a 1000 mujeres en lugar de no brindarlo, podría ser que no observemos diferencias entre los efectos no deseados del tratamiento, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: El GEG evaluó que, aunque la evidencia directa no proporciona información concluyente sobre el efecto de los AINE en mujeres con endometriosis, los beneficios potenciales sugeridos por evidencia indirecta en mujeres con dismenorrea primaria ⁽¹⁴⁾ parecen superar los posibles riesgos cuando los AINE se utilizan a corto plazo. Además, se tomó en cuenta el beneficio en términos de mejorar la equidad. Por estas razones, se emitió una recomendación a favor del uso de AINE. Sin embargo, dado el muy bajo

nivel de certeza de la evidencia y la posible variabilidad en la aceptación según la experiencia de las mujeres, se decidió hacer una recomendación condicional.

Pregunta 5. En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática, ¿se debería indicar tratamiento hormonal para el manejo del dolor crónico de la enfermedad?

Evidencia: Encontramos ocho RS⁽¹⁷⁻²²⁾, de los cuales seleccionamos la RS de Brown 2018⁽¹⁷⁾ para abordar los anticonceptivos orales combinados; la RS de Samy 2021⁽²²⁾ para abordar las progestinas (acetato de medroxiprogesterona), el danazol, los agonistas de la hormona GnRH, y los inhibidores de la aromatasa; la RS de Brown 2010⁽¹⁹⁾ para abordar los agonistas de la hormona gonadotrofica; y la RS de Farquhar 2007⁽²⁰⁾ para abordar el danazol.

Beneficios: Si brindamos anticonceptivos combinados a 1000 mujeres en lugar de no brindarlos, podría ser que disminuyamos en promedio 23,68 mm en dismenorrea medido con la Escala Visual Analógica (EVA), cuyos valores van de 0 a 100 mm (donde a mayor valor, mayor dolor), al final de tratamiento (IC 95% -28,75 a -18,62). Asimismo, utilizando la misma escala, podría ser que aumentemos en promedio 1 mm el valor del dolor no menstrual (IC 95% +0,3 a +1,7) y 1,4 mm el valor de la dispareunia (IC 95% + 0,46 a + 2,34), aunque la evidencia es incierta.

Si brindamos acetato de medroxiprogesterona a 1000 mujeres en lugar de no brindarlo, podría ser que observemos una disminución en promedio de 0,64 puntos (IC 95% -1,12 a -0,16) en la dismenorrea a los 6 meses medida con la escala de Biberoglu-Behrman (B&B), cuyos valores van de 0 a 3 puntos (donde a mayor puntaje, mayor severidad de síntoma). Así mismo, no observamos cambios en el dolor pélvico no menstrual a los 6 meses ni embarazo clínico.

Si brindamos agonistas de la hormona GnRH a 1000 mujeres en lugar de no brindarlo, podría ser que se disminuya en promedio 18,1 mm (IC 95% -24,7 a -11,4) de dolor a los 6 meses medido con la EVA. Además, podría ser que se disminuya 1,79 puntos (IC 95% -2,17 a -1,42), y 0,35 puntos (IC 95% -0,67 a -0,03) en el cambio en dismenorrea y dispareunia a los 6 meses, respectivamente, medidas

con la escala de B&B. Asimismo, conllevaría a una mayor probabilidad de embarazo clínico (Razón de odds [OR] 1,68; IC 95% 1,07 a 2,46).

Si brindamos danazol a 1000 mujeres en lugar de no brindarlo, podría ser que se disminuya 1,22 puntos (IC 95% -1,90 a -0,54) el cambio de dismenorrea a los 3 meses mediante el uso de la escala de B&B de 0 a 3 puntos, y se reduzca el dolor a los 6 meses. Sin embargo, no modificaríamos el cambio en dismenorrea a los 6 meses, dolor pélvico no menstrual a los 3 meses, y la dispareunia a los 3 meses.

Por último, si brindáramos inhibidores de la aromatasa podría conllevar una disminución en el puntaje de dolor, dismenorrea y dispareunia, y no modificaría el embarazo clínico, pero la evidencia es incierta.

Daños: Si brindáramos los anticonceptivos combinados orales a 1000 mujeres, posiblemente se produzcan 107 y 108 casos más de *spotting*, sangrado irregular, y menorragia (IC 95% +33 a +234) y náuseas (IC 95% +27 a +293). Sin embargo, no habría diferencias en el abandono de tratamiento ni efectos adversos del tratamiento.

Si brindáramos acetato de medroxiprogesterona podría ser que haya una mayor probabilidad de abandono de tratamiento (OR 3,5; IC 95% 1,27 a 9,66).

Si brindáramos agonistas de la hormona GnRH a 1000 mujeres, podría ser que se presenten 472 casos más de alteración del sueño (IC 95% + 119 a + 1000). Asimismo, no observaríamos diferencias en el abandono de tratamiento ni sofoco, aunque la evidencia es incierta.

Por último, si brindáramos danazol podría ser que observemos una mayor probabilidad de acné al término de tratamiento (OR: 10,8; IC 95% 2,7 a 42,8), calambre muscular al término de tratamiento (OR: 9,7; IC 95% 1,7 a 55,3), edema al término de tratamiento (OR: 7,11; IC 95% 1,5 a 31,6), y *spotting* vaginal al término de tratamiento (OR: 10,8; IC 95% 2,7 a 42,8).

Recomendación: El GEG evaluó que los beneficios potenciales de los anticonceptivos orales combinados, las progestinas y los agonistas de la GnRH superarían los

daños asociados y, además, contribuirían a mejorar la equidad. Por lo tanto, el GEG decide emitir una recomendación a favor. En contraste, el GEG consideró que los posibles daños del danazol y los inhibidores de aromatasa superan los beneficios esperados, sumado a que ambas terapias tendrían altos costos. Por ende, el GEG decide emitir una recomendación en contra del danazol y los inhibidores de la aromatasa. Dado que la evidencia disponible tenía un nivel de certeza muy bajo, el GEG decide emitir una recomendación condicional para ambas recomendaciones.

Pregunta 6: En mujeres con diagnóstico de endometriosis, ¿se debería indicar tratamiento quirúrgico para el manejo de la enfermedad?

Evidencia: Encontramos tres RS^(14,23,24) para esta pregunta, seleccionándose la GPC de NICE 2017⁽¹⁴⁾ para los desenlaces de mejoría del dolor, dismenorrea, y dispareunia; y la RS de Bafort 2020⁽²³⁾ para los desenlaces de dolor, calidad de vida, pérdida de embarazo, y efectos adversos.

Beneficios: Si brindamos cirugía a 1000 personas en comparación de no brindarla, posiblemente mejoraría el dolor a los 6 meses (DM: 0,90 puntos; IC 95% + 0,31 a + 1,49); medido con las puntuaciones globales de dolor general (no se reportó la escala), sin embargo, también muestra que posiblemente no tenga efecto sobre dismenorrea, dispareunia, calidad de vida y pérdida del embarazo cuando no se considera el fenotipo de la endometriosis.

Daños: Si se brinda cirugía a 1000 personas en comparación de no brindarla, no se observaría diferencias entre los eventos adversos como injuria de órgano sólido, vascular, y visceral, necesidad de transfusión sanguínea, e infección.

Recomendación: El GEG evaluó que los beneficios potenciales de la cirugía superarían los posibles riesgos, además de que podría mejorar la equidad, especialmente en mujeres para quienes el tratamiento médico no ha sido efectivo. Por ello, el GEG decide emitir una recomendación a favor. Sin embargo, dado que la certeza de la evidencia fue muy baja y la aceptación entre las pacientes varía, el GEG emitió una recomendación condicional.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento por la revisión de esta guía al Dr. Vicente Paul Ramos Barrientos, médico ginec-obstetra, ex presidente de la Asociación Peruana de Endometriosis; y al Dr. Edgard Gurreonero Briceño, médico ginec-obstetra, Presidente de la Filial Callao de la Sociedad Peruana de Gineco Obstetricia, pionero de la cirugía laparoscópica ginecológica en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41. DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *The New England journal of medicine.* 2020;382(13):1244-56. DOI: 10.1056/NEJMr1810764
- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res.* 2021;154(3):446-54. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016
- Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(11):1761-8. DOI: 10.1111/1471-0528.14055
- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1101-8. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00355-0
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD012179. DOI: 10.1002/14651858.CD012179
- Sankey T, Sanchez T, McGee AS, Scheinberg M, Underwood M, Young M, et al. Factors Influencing PROMIS Scores and Patient Reported Outcomes Following Surgical Intervention of Isolated Lisfranc Injury: Minimum 2 Year Follow-up. *J Foot Ankle Surg.* 2024;63(3):359-65. DOI: 10.1053/j.jfas.2024.01.005
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009591. DOI: 10.1002/14651858.CD009591.pub2
- National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management UK: NICE; 2017.
- Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2004;111(11):1204-12. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00433.x
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Home A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
- Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(12):CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2
- Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD000068. DOI: 10.1002/14651858.CD000068.pub2
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(2):374-82.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031
- Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101798. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101798
- Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub3
- Leonardi M, Gibbons T, Armour M, Wang R, Glanville E, Hodgson R, et al. When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):390-407.e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.014