



Consenso de endometriosis Septiembre de 2012

COORDINADOR:
DR. L. AUGÉ

SECRETARIA:
DRA. P. ZAPPACOSTA

INTEGRANTES:
DR. J.L. ANTELO
DR. R. BUQUET
DR. H. DIONISI
DR. J.J. ETCHEPAREBORDA
DR. A. MARTÍNEZ
DR. E. ROLLA

OBJETIVO

El objetivo de este informe es mostrar la evidencia científica con el mayor nivel de evidencia disponible a nuestro alcance, tanto en la bibliografía como en la guías de práctica clínica de las diferentes Sociedades Científicas, sobre el manejo actual de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad benigna que afecta al 5 al 10% de la población en edad reproductiva de entre los 15 a 45 años¹, produciendo dolor (pelviano crónico, dismenorrea, dispareunia), subfertilidad, o la combinación de ambos síntomas, lo que altera la calidad de vida de las pacientes, con un alto costo personal, social y económico.

Se considera que es una enfermedad dinámica, con un porcentaje de evolutividad del 50 al 60%; de regresión espontánea del 10 al 20% y sin modificación en el 15 al 20% restante.

Tiene en su etiopatogenia un importante componente genético, epigenético, de hormono-dependencia e inflamatorio; por lo que debe ser considerada como una enfermedad crónica, que requiere un plan de tratamiento a lo largo de la vida, maximizando el uso de tratamiento médico y evitando la repetición de tratamientos quirúrgicos^{2,3}.

El diagnóstico se realiza en forma presuntiva a través de un exhaustivo interrogatorio, sintomatología expresada por la paciente, examen físico, estudios complementarios, como la ecografía y la resonancia magnética; es muy limitada la utilidad de diferentes marcadores biológicos, el diagnóstico definido se logra sólo por la laparoscopia con visualización, estadiificación (clasificación de la ASRM)⁴ y biopsia de las lesiones presentes con la presencia de glándulas y estroma endometrial en ellas.

Los médicos de diferentes especialidades que atiendan a este grupo de pacientes deben estar atentos para descubrir los factores de ries-



go de padecer esta enfermedad (antecedentes familiares, menarca precoz, nuliparidad, ausencia o acortamiento del período de lactancia, etc.), con la finalidad de lograr un diagnóstico precoz. Esto no ha sido posible de lograr hasta el presente; la demora entre el primer síntoma hasta el diagnóstico es entre 7 a 8 años y más en pacientes jóvenes que adultas^{5,6}.

Los tratamientos tanto quirúrgicos como médicos deben estar orientados a aliviar los síntomas de dolor, evitar su recurrencia y mejorar la condición de subfertilidad; de acuerdo con la necesidad de cada paciente⁴.

A partir de la aparición de guías de diagnóstico y tratamiento, con la finalidad de proporcionar directrices estandarizadas basadas en evidencia sólida sobre diferentes aspectos del diagnóstico y tratamiento de la endometriosis, se ha podido unificar criterios sobre muchos aspectos del manejo de esta enfermedad.

Han sido varias las guías publicadas hasta la actualidad, y con la finalidad de ver cuáles de ellas son más confiables, analizamos el trabajo de Appleyard y cols.⁷ que evaluó la confiabi-

lidad de las publicaciones de acuerdo con la metodología utilizada.

En este trabajo se hace una comparación de la confiabilidad de acuerdo con la metodología de investigación utilizada, de su veracidad, el rigor de su desarrollo, su contexto, contenido y aplicación, concluyendo que la mayoría de ellas no cumplen con la totalidad de las recomendaciones para los estándares de calidad.

La Guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) es la más confiable⁸, seguida por la de la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología (SOGC)⁹, por lo que será en las cuales basaremos fundamentalmente nuestro consenso, con el apoyo de la Guía de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)⁴, la del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y las revisiones sistemáticas de la Biblioteca Cochrane¹⁰.

La calidad o jerarquía de la evidencia ha sido agrupada en niveles (Tabla I). La fuerza de las recomendaciones ha sido agrupada en grados (Tabla II).

Tabla I.	
Nivel	Evidencia
Ia	Metaanálisis de ensayos clínicos controlados randomizados (RCT)
Ib	Al menos un RCT
IIa	Al menos un estudio controlado bien diseñado sin randomización
IIb	Al menos otro tipo de estudio bien diseñado cuasi-experimental
III	Estudio descriptivo, bien diseñado, no experimental, como un estudio comparativo, correlación de estudios o casos de estudio
IV	Reporte de Comité de Expertos u opinión y/o experiencia clínica de autoridades respetadas

Tabla II.	
Grado	Fuerza de la evidencia correspondiente a cada nivel de recomendación
A	Requiere al menos un ensayo clínico controlado randomizado (nivel de evidencia Ia, Ib)
B	Requiere la disponibilidad de un estudio clínico bien controlado, pero no ensayos clínicos randomizados sobre el tópico de la recomendación (nivel de evidencia IIa, IIb, III)
C	Requiere evidencia de un reporte de Comité de Expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas (nivel de evidencia IV)
GPP	Recomendaciones basadas en la experiencia de la mejor práctica clínica del grupo de desarrollo de la guía

ENDOMETRIOSIS EN LA ADOLESCENCIA

El diagnóstico de endometriosis en adolescentes no es sencillo de realizar. Sus síntomas y formas clínicas habitualmente son atípicas, por lo que para lograr un diagnóstico se debe tener en cuenta una serie de circunstancias: que esta enfermedad es la causa más frecuente de dismenorrea secundaria en adolescentes, que sólo el 10% de las dismenorreas secundarias no es a causa de endometriosis y que el 90% de las adolescentes con endometriosis tiene dolor cíclico o acíclico (dolor pelviano, dismenorrea), acompañados en algunos casos por síntomas neurovegetativos, digestivos, urinarios, entre otros (II2-B)¹¹.

El manejo de dicho síntoma en este grupo de pacientes se comienza en forma empírica con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en caso de que no respondan a estos en un período de 3 a 6 meses, se le agrega anticonceptivos orales combinados (ACO) o gestágenos, sin hallar entre ellos diferencias importantes; en algunos casos se ha sugerido el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (III-B)¹²⁻¹⁴. En caso de que no se logre una mejoría significativa, se considera que tienen endometriosis en

el 35% al 40% de los casos en el momento de realizarle el diagnóstico laparoscópico (II 2-A)¹⁵.

El examen ginecológico o clínico de las adolescentes con endometriosis, que generalmente tienen estadios iniciales (I y II), es habitualmente normal, por lo que se necesitarán exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico, ya que al no responder al tratamiento médico convencional, existe una gran probabilidad de tener endometriosis¹⁶.

El 11% de las adolescentes con endometriosis tiene anomalías congénitas müllerianas^{17,18}, por lo cual es importante tener en cuenta que en estas pacientes existe el 76% de incidencia de endometriosis¹⁹.

Aun en pacientes sin menarca, con telarca II/III y con dolor abdominal, pese a no tener sin anomalías müllerianas, se pueden encontrar lesiones endometriósicas¹².

Son muchos los autores que sugieren que las adolescentes con endometriosis requieren tratamiento de supresión ovárica de largo plazo, hasta el momento de búsqueda de embarazo (II 2-A)^{14,20}.

Si la evolución de la enfermedad con el tra-

tamiento empírico no es favorable en cuanto a mejoría del dolor, se debe realizar diagnóstico laparoscópico. La laparoscopia en adolescentes con endometriosis tiene características especiales, ya que las lesiones son especialmente vesículas claras y lesiones rojas activas muy vascularizadas. El tratamiento multidisciplinario es de elección, con apoyo psicosocial, actividad física, terapias alternativas, etc. (III-A)^{7,21}.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENDOMETRIOSIS

Indicaciones

En aquellas mujeres que presentan dolor cíclico o continuo con síntomas asociados (neurovegetativos, disuria, disquesia, etc.) sugestivos de endometriosis, sería apropiado utilizar algún fármaco antiinflamatorio o de supresión ovárica, aunque su aplicación sólo se basa en un diagnóstico de sospecha.

Este tratamiento empírico se utiliza en aquellos síntomas que se presume son causados por endometriosis, aun sin un diagnóstico definitivo de la enfermedad, e incluye: asesoramiento, acompañamiento psicológico, analgesia adecuada (AINE) y el uso de progestágenos o ACO. No está definido si éstos deben ser administrados en forma continua o cíclica. Varios autores han sugerido que podría indicarse la utilización de un agonista de GnRH, lo cual no nos parece adecuado sin diagnóstico de certeza^{7,22}.

En aquellas pacientes en las que ya se ha realizado el diagnóstico definitivo, la indicación más importante del tratamiento médico es la prolongación del tiempo libre de dolor y postergar o evitar su recidiva luego del tratamiento quirúrgico y, de esta manera, preservar la función reproductiva futura de pacientes jóvenes.

Opciones de tratamiento médico

Los implantes endometriósicos responden, al igual que el endometrio eutópico, a las dos clases de hormonas esteroideas: los estrógenos, que promueven el crecimiento de las lesiones, y los progestágenos, que producen su deciduización y atrofia.

El tratamiento médico de la endometriosis se debería fundamentar en los factores etiopatogénicos que dan origen a su desarrollo y recidiva, realizando de esta manera una terapéutica biológicamente racional.

Los más utilizados son:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Combinación de estrógenos y progestágenos (ACO cíclica o continua).
- Progestágenos.
- Antiprogestinas.
- Danazol.
- Agonistas de GnRH.
- Inhibidores de la aromatasasa^{7,8}.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Algunas mujeres pueden manejar sus síntomas con analgesia y/o un enfoque de medicina alternativa. La síntesis de prostaglandinas por el endometrio ectópico puede ser una de las causas sugeridas del dolor pélvico crónico y la dismenorrea.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben su biosíntesis y alivian los síntomas. Son generalmente bien tolerados, seguros y económicos, por lo que se recomiendan como tratamiento de primera alternativa en mujeres con síntomas dolorosos. Es importante destacar que los AINE pueden presentar algunos efectos adversos, incluyendo ulceración gástrica. Otros analgésicos pueden también resultar eficaces pero no existe evidencia suficiente para realizar recomendaciones (III-B)^{7,8}.

Combinación de estrógenos y progestágenos: ACO (cíclica o continua)

El uso de anticonceptivos orales combinados es considerado por las guías como de primera línea en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis. Si bien su indicación no está autorizada para su tratamiento, son necesarios mayores niveles de evidencia con trabajos controlados para evaluar su uso en endometriosis. Los resultados en el alivio del dolor son muy promisorios pero no se conoce la acción de los ACO sobre la lesión endometriósica (III-B)²³.

Progestágenos

Los progestágenos utilizados son eficaces para el manejo médico de la endometriosis. Su acción requiere que exista un nivel endógeno de estrógenos suficiente para inducir a los receptores de progesterona que se hallan tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico.

Estos generan un ambiente hormonal acíclico hipoestrogénico por supresión de las gonadotropinas, inhibiendo la ovulación y produciendo decidualización y atrofia endometrial y de la lesión endometriósica. Los agentes progestacionales poseen la ventaja de ser mejor tolerados que los estrógenos, evitando las complicaciones de éstos, si bien provocan una frecuente alteración del patrón de sangrado.

La mayor experiencia en el uso de gestágenos en endometriosis ha sido con acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular o subcutánea, lo que produce una franca mejoría del dolor asociado a endometriosis. Su uso produce efectos negativos sobre la densidad mineral ósea y retardo en recuperar la ovulación posterior al tratamiento en pacientes que deseen fertilidad²³.

El sistema intrauterino de liberación de levonogestrel ha mostrado ser muy efectivo en la mejoría del dolor cuando se lo compara con los análogos de GnRH, pero no se autoriza su indicación para la endometriosis; se requiere mayor número de estudios para lograr mayor nivel de evidencia y poder probar su acción sobre la lesión endometriósica. Su utilización produce ovulación en el 50% de las pacientes, con el inconveniente del desarrollo de picos estrogénicos en dichos ciclos. Presenta pocos efectos secundarios, dada su alta concentración local y bajo nivel sistémico de la droga (II-B)²⁴.

Dentro de los gestágenos, el dienogest ha sido específicamente investigado y desarrollado para el tratamiento de la endometriosis. Es un derivado de la 19-nortestosterona, pero con acción de los 17-HO progestágenos.

Comparado con placebo, en dosis de 2 mg ha demostrado una significativa mejoría del dolor que comienza a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, se prolonga e intensifica hasta la semana 12. Comparado con análogos de GnRH,

ha mostrado una respuesta similar a estos, mejorando significativamente el dolor evaluado por la escala analógica visual y a plazo prolongado de 65 semanas. Tiene una importante acción periférica sobre la lesión endometriósica por su alto índice uterotrópico, provocando importante efecto antiproliferativo, antiangiogénico y antiinflamatorio. También posee una acción central leve, provocando hipoestrogenismo moderado con niveles de estradiol plasmático entre 30-50 pg/ml (ventana terapéutica) y con acción directa sobre el ovario produciendo anovulación, con pocos efectos secundarios y muy buena tolerabilidad (I-A)²⁵⁻²⁷.

Antiprogestinas

Las antiprogestinas son un grupo de esteroideos que se unen a los receptores de progesterona, con efectos antiprogesteron y antiglucocorticoide. Aunque en la actualidad algunas compañías farmacéuticas están evaluando muchas antiprogestinas con propósitos terapéuticos diversos, sólo una (mifepristona) ha llegado al mercado en varios países europeos; hasta el momento, no tiene indicación para el tratamiento de la endometriosis.

Danazol

El danazol es un derivado isoxazólico del esteroide sintético 17 α -etiniltestosterona. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se metaboliza rápidamente en el hígado. Se une a los receptores intracelulares y a las globulinas ligadas a las hormonas sexuales y corticosteroides. Biológicamente puede ser considerado un andrógeno y un agonista glucocorticoide. En las mujeres, el danazol tiene un efecto supresor leve sobre la secreción de gonadotropinas y un efecto inhibitorio sobre las enzimas esteroideogénicas ováricas y del crecimiento del endometrio normal y ectópico. De esta forma, crea un medio anovulatorio, amenorreico, altamente androgénico, con bajo nivel de estrógenos, el cual es extremadamente hostil al crecimiento de los implantes de endometrio. Al ser el danazol un esteroide androgénico, puede provocar alteraciones del metabolismo lipídico y de la función hepática, ganancia de peso,

acné, hirsutismo, piel grasa, etc.²⁸.

Dada la necesidad actual de utilizarlo por largo plazo y sus frecuentes efectos secundarios, ha dejado de emplearse en el tratamiento de la endometriosis.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH)

La capacidad de los agonistas GnRH para producir amenorrea, anovulación y un estado hipoestrogénico intenso es el fundamento de su utilización en el manejo de la endometriosis. Pueden administrarse por vía parenteral, subcutánea o nasal. Presentan varias reacciones adversas como consecuencia del hipoestrogenismo, tales como pérdida de la densidad mineral ósea, tuforadas, sequedad vaginal, etc.

Para evitar dichos efectos adversos pueden administrarse en régimen *add-back* junto con un agente progestacional solo o combinado con estrógenos.

Pese a su excelente respuesta en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, su uso ha disminuido francamente al no poder ser utilizado por más de 4 a 6 meses, dados sus efectos secundarios (I-A).

Inhibidores de la aromataasa

La aromataasa es el sistema enzimático que interviene en la conversión de andrógenos a estrógenos. Se ha demostrado que la enzima aromataasa está presente en los implantes endometriales y es indicativa de la síntesis de estrógeno. La síntesis local de estrógenos en esos implantes podría favorecer la progresión de la endometriosis, aun durante el tratamiento con otros fármacos, como los análogos GnRH, ya que éstos sólo inhiben la producción estrogénica del ovario.

Los estudios preliminares demostraron que los inhibidores de la aromataasa también pueden ser eficaces en el tratamiento de la endometriosis, siempre que sean asociados a ACO o análogos de GnRH, ya que solos no inhiben la foliculogénesis en pacientes en edad reproductiva.

Moduladores selectivos de los receptores de

progesterona

Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (MSRP) son compuestos con propiedades mixtas, agonistas y antagonistas; poseen efecto antiproliferativo sobre el endometrio y bloqueante de la secreción de LH y de su desarrollo progestacional, lo que podría ser de utilidad en un futuro en el tratamiento de la endometriosis.

Los fármacos hormonales investigados: gestágenos, ACO, danazol, gestrinona y agonistas GnRH han mostrado ser igualmente eficaces pero difieren marcadamente en sus efectos adversos y costos (I-A)²⁹.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENDOMETRIOSIS

Vías de abordaje

Debemos realizar el diagnóstico de certeza de endometriosis ante la falta de respuesta al tratamiento médico empírico, en pacientes que consulten por infertilidad como único síntoma o asociado a dolor, o ante la presencia de imágenes ecográficas sugestivas de endometriosis. Este se realiza a través de la laparoscopia diagnóstica, con estadificación, biopsia y confirmación histológica de la presencia de glándulas y estroma endometrial.

Es de buena práctica quirúrgica la documentación del tipo de las lesiones, su extensión y adherencias, en el protocolo quirúrgico; lo ideal es la filmación del procedimiento quirúrgico (GPP)^{7,8}.

No hay evidencia para justificar la realización de la laparoscopia en algún momento específico del ciclo. Si fuera posible, sería recomendable en fase proliferativa media para evitar confundir un cuerpo amarillo con un quiste endometriósico, o el riesgo de que la paciente esté embarazada al momento del procedimiento (GPP)⁷.

La cirugía no debería realizarse hasta después de 3 meses de finalizar algún tratamiento hormonal para evitar un subdiagnóstico.

Si bien todos los sistemas de clasificación de

endometriosis son subjetivos y se correlacionan pobremente con la intensidad del dolor y la infertilidad, ésta puede ser de utilidad para el pronóstico y manejo de la fertilidad (C)^{30,31}.

Se debe prever todo lo necesario en el momento de planear una laparoscopia diagnóstica, con la finalidad de aprovechar la oportunidad del diagnóstico para realizar el tratamiento quirúrgico que corresponda durante el procedimiento. Esto implica prever la posible falta de instrumental necesario para una cirugía de mayor complejidad, la capacidad del operador interviniente o la posibilidad de su asistencia en caso necesario, la falta de tiempo para realizarlo, la preparación adicional (intestinal), etc., con la finalidad de no desaprovechar el procedimiento diagnóstico laparoscópico.

En caso de no contar con la posibilidad del abordaje laparoscópico, el que siempre es de elección por la menor agresividad de la cirugía, mejor visualización, menor íleo posoperatorio, más rápida recuperación, etc., y de ser necesario realizar el tratamiento, es posible hacerlo por vía laparotómica; no se evidencian diferencias en los resultados posteriores a favor de alguno de los procedimientos³².

Los tratamientos por realizar, cualquiera sea la vía de abordaje, incluyen en el criterio conservador la escisión o ablación de las lesiones endometriósicas peritoneales con criterio de citorreducción máxima, la cistectomía o apertura y coagulación de los quistes endometriósicos, la liberación de adherencias y la extirpación de las lesiones profundas sin la subestimación de la enfermedad (C)³³.

Indicaciones de la cirugía

El primer concepto importante para remarcar es que el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección para realizar en todas las diferentes localizaciones de la endometriosis y cualquiera sea la manifestación de la enfermedad, ya que es el único capaz de producir una reducción o eliminación de las lesiones endometriósicas (criterio de citorreducción).

La indicación más frecuente de cirugía es el hallazgo de endometriosis en la laparoscopia diagnóstica ante la ausencia de respuesta

al tratamiento médico empírico o una franca contraindicación para éste, debiendo evaluar si será conservador o radical.

En aquellas pacientes asintomáticas, en quienes la visualización de las lesiones haya sido solo un hallazgo, no se requiere tratamiento quirúrgico (III-A)⁷.

En caso de tratamiento conservador, las lesiones superficiales o profundas, cualquiera sea la estadificación de la endometriosis hallada, deben ser tratadas por escisión o ablación, con criterio de citorreducción máxima, lo que permite una disminución significativa del dolor (I-A)^{7,30,34,35}.

Otras indicaciones menos frecuentes son los abdomenes agudos ginecológicos sin diagnóstico de certeza; o bien cuando la enfermedad severa compromete órganos vecinos, como vías urinarias o intestino, las que requieren de la participación de un cirujano entrenado y/o un equipo multidisciplinario (III-A).

La endometriosis profunda, definida como la lesión que infiltra más de 5 mm bajo la superficie peritoneal, se caracteriza por la presencia de tejido endometrial, fibrosis e hiperplasia muscular que puede comprometer en orden descendente de frecuencia los ligamentos uterosacros, el recto, colon sigmoide, la vagina, la vejiga y el uréter. Afecta al 20% de las pacientes con endometriosis, que refieren síntomas muy variados dependiendo del órgano comprometido³⁶⁻³⁸.

Respecto al uso de terapia farmacológica prequirúrgica, las opiniones son contradictorias. Para algunos autores, la cirugía es más sencilla por la disminución del tamaño de las lesiones, la vascularización y la inflamación³⁹⁻⁴¹, mientras que para otros es más difícil porque el tejido es más friable o se pueden pasar por alto algunas de las lesiones y aumentar el riesgo de recurrencia⁴².

La cirugía puede ser abordada por vía laparoscópica, que es de elección, o por vía laparotómica, y es necesaria la remoción de la totalidad de las lesiones, recordando que pueden ser multifocales. Debe realizarse en caso de que no hayan respondido a otras terapéuticas y

en un solo procedimiento, con el fin de evitar más de una cirugía y la paciente debe estar totalmente informada^{43,44}.

En las lesiones profundas de más de 10 mm, la escisión de la lesión es más beneficiosa para el alivio del dolor que el tratamiento superficial de ésta⁴⁵ (II 2-A). El uso de medicamentos quirúrgicos fue recomendado rutinariamente cuando la cirugía se había realizado de manera incompleta^{46,47}.

En algunos casos en que el dolor es muy intenso, el tratamiento quirúrgico radical con extirpación del útero también se debe considerar, aun conservando uno o ambos ovarios (II2-A)⁴⁸.

La presencia de endometriomas de más de 4 cm debe tratarse con cirugía^{7,49} (III-B). Es recomendable con buen nivel de evidencia la extirpación de la cápsula, antes que la apertura del quiste o su coagulación o vaporización. Esto se debe a la menor frecuencia de recidivas, menor dolor (dismenorrea, dispareunia, dolor pelviano crónico) y mejores resultados de la fertilidad futura. En consecuencia, la quistectomía debería ser la conducta más adecuada (I-A)^{7,50-52}.

No hay evidencia de que el tratamiento hormonal con supresión ovárica previo a la cirugía se justifique para mejorar sus resultados^{4,53}.

No hay evidencia de que el resección de ligamentos uterosacros (LUNA) sea un componente necesario en el tratamiento del dolor, en forma concomitante con la extirpación de las lesiones endometriósicas⁵⁴ y el LUNA por sí solo no mejora la dismenorrea causada por endometriosis (II-A)⁵⁵.

En algunos casos puede tener un rol la neurectomía presacra junto con el tratamiento de los implantes endometriósicos⁵⁶. Comparando ambos procedimientos en forma aislada, no mostró ser eficaz en la resolución del dolor. Algunos datos sugieren que éste puede ser específico únicamente para el tratamiento del dolor medial.

Hay eventos adversos importantes que se desarrollan con mayor frecuencia en los casos de neurectomía presacra, tales como constipación y disfunciones urinarias.

Hay evidencia insuficiente para recomen-

dar el uso de la interrupción nerviosa en el manejo de la dismenorrea, cualquiera sea su causa^{57,58}.

En el tratamiento de la endometriosis infiltrante profunda del recto, se emplean habitualmente dos técnicas quirúrgicas laparoscópicas: una de ellas es la resección colorrectal, removiendo el segmento afectado del colon o la escisión del nódulo endometriósico, sin abrir el recto (Shaving), removiendo el nódulo sólo con la pared rectal de alrededor.

Los datos disponibles actuales son series retrospectivas realizadas por cirujanos que habitualmente hacen una sola de las técnicas, por lo que no hay evidencia para sostener el riesgo de recurrencia como argumento válido a favor de la resección colorrectal sobre la nodulectomía.

La ventaja de la baja morbilidad de la resección nodular no está necesariamente relacionada con un aumento de la recurrencia del dolor, especialmente en mujeres que se pueden beneficiar con tratamiento médico posterior.

En suma, se debe evitar el riesgo de síntomas nuevos y desagradables posoperatorios resultante de la extirpación de todos los focos endometriósicos.

En la mayoría de los casos la anatomía pelviana y la función digestiva pueden ser restauradas con el afeitado o la resección del disco, ya que las alteraciones digestivas pueden ser resueltas aun cuando se conserva el recto.

La más adecuada evaluación de los resultados del tratamiento de la endometriosis infiltrante rectal debería ser probada con la evolución de la función digestiva posoperatoria.

La cuestión es si se puede lograr una mejor calidad de vida con la sola resección del nódulo rectal evitando síntomas posoperatorias de tipo funcional.

El tratamiento médico continuo posterior a la cirugía conduce a la reducción de los nódulos, si éstos no fueron extirpados en su totalidad, así como a la prevención de las recurrencias del dolor pelviano, por lo que estas dos terapias deban asociarse⁵⁹.

Manejo de la recurrencia

Es difícil marcar la diferencia entre persistencia o recidiva de la enfermedad. La recurrencia es del orden del 40 al 50% a los 5 años. Esto depende de factores como la evolución de la enfermedad en cada paciente, de su severidad al momento del primer tratamiento, la edad de la mujer, la realización de tratamiento médico posoperatorio, si lo que se considera es la reaparición del dolor o la confirmación ecográfica o quirúrgica, etc.⁶⁰.

La reaparición del dolor en pacientes tratadas por endometriosis es predictiva de recurrencia en el 80% de los casos, respecto del 46% de las pacientes sin dolor (II-B)⁶¹.

El marcador Ca 125 tiene baja sensibilidad y especificidad pero cuando es >35 mUI posterior a la cirugía, la recidiva a 5 años es del 100% (II-B)⁷.

Consideramos que la endometriosis es una enfermedad crónica y, en caso de mantenerse los factores que dieron origen a su recurrencia, es muy recidivante, por lo que se debe continuar con tratamiento médico luego del tratamiento quirúrgico por un período prolongado de tiempo y según muchos autores, hasta que la paciente desee buscar embarazo⁶². En estos casos se deben utilizar medicamentos que sean eficaces, de buena tolerabilidad y con pocos efectos secundarios, entre los que se cuentan los gestágenos de primera elección y los ACO con diferentes niveles de evidencia entre ellos (III-B)^{25,63-70}, que son más efectivos para evitar la recurrencia de los endometriomas (I-A).

Algunos trabajos muestran que mejoran la dismenorrea, pero no tanto el dolor pelviano crónico, mientras que otros trabajos sugieren que los ACO no mejora la dismenorrea^{7,71}. Los ACO aplicados en tratamientos continuos parecerían ser más beneficiosos para el tratamiento del dolor que en forma discontinua (II-B)^{44,72-74}.

El danazol, debido a sus efectos secundarios como la virilización y la alteración de los lípidos, no puede utilizarse a largo plazo para evitar las recidivas (II-D).

El tratamiento con análogos más terapia *add-back* con estrógenos y progesterona en baja dosis, con seguimiento a 5 y 10 años, mejora el

dolor y mantiene la densidad mineral ósea en pacientes que no desean embarazo. Su elevado costo debe ser tenido en cuenta en tratamientos prolongados (II-A).

El DIU con levonorgestrel mejora la dismenorrea, el dolor crónico y la disquesia en endometriosis profunda y adenomiomas, pero sin adecuados niveles de evidencia (II-B)^{75,76}.

TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

Tratamiento quirúrgico

La escisión o ablación de las lesiones endometriósicas peritoneales y la adhesiolisis en el análisis de dos ensayos prospectivos y randomizados sugiere con alto nivel de evidencia que la remoción quirúrgica de las lesiones mejora la fertilidad espontánea en los estadios mínimo y leve (I-A).

Hay bajo nivel de evidencia que sugiere que es mejor la escisión vs. ablación (destrucción de las lesiones mediante electrocoagulación, láser o metodología similar). No hay aún evidencia suficiente como para poder recomendar o contraindicar la cirugía en los estadios moderados y severos, pero hay consenso en que debe realizarse al encontrar esta patología en pacientes que buscan fertilidad (GPP).

La repetición de la cirugía aporta menores resultados que la primera cirugía (estudios observacionales) y en cuanto a la cirugía luego del fracaso de dos o más procedimientos de fertilización *in vitro*, sus resultados aún no muestran sustento con evidencia firme (III-B)⁷⁷⁻⁷⁹.

En la quistectomía del endometrioma con alto nivel de evidencia se ha demostrado que con técnica cuidadosa e identificando el plano de clivaje y realizada con la intencionalidad de preservar al máximo el parénquima ovárico restante, es mejor a los fines de mejorar la fertilidad y con menor recurrencia que la apertura, drenaje y coagulación del lecho del endometrioma (I-A)^{80,81}. Esto puede ser discutido en los casos en los que se realizará una fertilización *in vitro*, pese a que mejora el acceso al ovario en el momento de la captación ovocitaria y disminu-

ye las posibilidades de infecciones posteriores a esa intervención.

La disminución de la reserva ovárica ha sido relacionada con la cirugía, su calidad o bien con una causa intrínseca aún desconocida de la presencia de la enfermedad tanto en el ovario afectado como en ambos ovarios. En este punto es posible que la opción por la quistectomía, drenaje y coagulación del lecho del endometrioma se asocie a menor daño ovárico^{82,83}.

En endometriosis profunda infiltrante la evidencia disponible es de baja calidad (estudios observacionales), además es una cirugía compleja, no exenta de efectos colaterales severos, que requieren alto grado de especialización y entrenamiento para ser llevadas a cabo de manera segura.

Con evidencia de alta calidad se demostró que estas cirugías no mejoran las tasas de embarazo al realizar procedimientos de fertilización in vitro y sólo producen un mayor uso de gonadotropinas para lograr una menor cantidad de ovocitos al momento de la punción/aspiración folicular (I-A)⁸⁴⁻⁸⁷.

Tratamiento médico

No existe evidencia de alta calidad que haya demostrado la utilidad de ninguno de los tratamientos médicos antes o antes y después de la cirugía, cuando el objetivo es mejorar la fertilidad. Por lo tanto, no se recomiendan los tratamientos médicos coadyuvantes de la cirugía de la endometriosis por infertilidad (I-A)⁸⁸.

Tratamiento de fertilización asistida

Con la estimulación ovárica se ha demostrado, si bien con baja evidencia, que con diferentes esquemas de tratamiento se logran ventajas frente a la conducta expectante⁸⁹.

El agregado de inseminación intrauterina requiere que el factor masculino sea normal o leve, que las trompas estén permeables y que haya suficiente reserva ovárica. Debido al probable impacto negativo de la enfermedad sobre la calidad ovocitaria y/o la receptividad endometrial, los resultados son menores que

para otras indicaciones de la técnica. Solo hay evidencia de leve a moderada calidad que respalda el uso de la inseminación intrauterina para el tratamiento de la infertilidad asociada a la endometriosis (Ib-A)⁹⁰⁻⁹³.

La fertilización in vitro está indicada en todos los estadios de la endometriosis. Hay revisiones sistemáticas de estudios que han comparado la efectividad de la fertilización in vitro en las pacientes portadoras de endometriosis vs. otras causas de infertilidad y demostrado la utilidad del tratamiento en contra de la conducta expectante con alta calidad de evidencia (I-A)⁷.

Con moderado nivel de calidad de evidencia, se puede afirmar que los tratamientos de fertilización in vitro tendrían menores resultados cuando se los realiza a estas pacientes^{94,95}.

No hay evidencias de que los tratamientos de fertilización in vitro aumenten el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Con evidencia de moderado nivel, hay trabajos que sugiere que la supresión ovárica mediante la prescripción de análogos de GnRH durante un período de 3 a 6 meses se pueden aumentar las probabilidades de lograr el embarazo en estas pacientes^{96, 97}.

Para el Comité de la ASRM esto es efectivo en los casos moderados y severos⁹⁸. La quistectomía del endometrioma antes de la FIV puede disminuir la respuesta ovárica sin mejorar las tasas de embarazo, sin embargo, las recomendaciones de ESHRE sugieren remover los endometriomas mayores a 4 cm a fin de confirmar histológicamente la benignidad del tumor, disminuir las posibilidades de una infección posterior a la punción/aspiración folicular, mejorar el acceso a los folículos en el momento de la punción/aspiración y posiblemente aumentar la calidad de la respuesta ovárica (Ib-A)⁷.

La Biblioteca Cochrane demostró que el tratamiento de los endometriomas previo a la FIV independientemente de la técnica quirúrgica empleada no varía el número de ovocitos recuperados ni las tasas de embarazo vs. el no tratamiento. Ningún esquema de estímulo ovárico ha podido demostrar superioridad sobre otros

en el tratamiento de estas pacientes.

La adenomiosis, especialmente cuando aumenta el espesor de la zona de unión endometrio/miometrio (como puede demostrarse por resonancia nuclear magnética), afecta los resultados de estos tratamientos, como se demostró con moderada calidad de evidencia^{99,100}.

Cuando se emplean ovocitos donados, las tasas de embarazo demostrado con evidencia de moderada calidad, muestran idénticos resultados que en las pacientes sin endometriosis. Sin embargo, cuando se donaron ovocitos de pacientes con endometriosis a pacientes sin endometriosis, las tasas de embarazo fueron menores con evidencia de moderada calidad¹⁰¹.

REFERENCIAS

1. Waller KG, Lindsay, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with fertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48:135-9.
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364:1789-99.
3. Bulum SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360:268-79.
4. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:817-21.
5. Ballweg ML. Endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:S21-6.
6. Hummelshoj L, Ballweg ML. VI Congress on Endometriosis: Endometriosis Association International Newsletter 1998; 19:1-2.
7. Guidelines for the management of pelvic pain associated with endometriosis: a systematic appraisal of their quality. Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, Birmingham Women's Hospital, Edgbaston, Birmingham.
8. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698-2704.
9. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Endometriosis: diagnosis and management. *Clinical Practice Guideline* 2010 Jul; 32(7)Supplement 2.
10. Brown J, Farquhar C, Dias S. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD009590. DOI: 10.1002/14651858.CD009590.

CONCLUSIONES

En conclusión, creemos que el consenso sobre una enfermedad tan proteiforme, con tantos aspectos diferentes, muchos de los cuales aún no son del todo conocidos, como es la endometriosis, y basado en la mejor evidencia disponible y adaptada a nuestra realidad, será de mucho interés y gran beneficio para los profesionales implicados en la atención de las mujeres en edad reproductiva, posiblemente afectadas por esta enfermedad. Esto permitirá uniformar tanto la metodología diagnóstica como terapéutica de estas pacientes, contribuyendo a mejorar tanto su calidad de vida como los costos que demanda el diagnóstico tardío y su tratamiento.

11. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9:125-8.
12. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005; 83:58-60.
13. Harel Z. A contemporary approach to dysmenorrheal in adolescents. *Pediatr Drugs* 2002; 797-805.
14. Gambone J y cols. Consensus for the management of pelvic pain and endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:961.
15. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Binachi S, Rognoni M, Candiani G. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med* 1989; 34:827-30.
16. Davis GD, Thillet E, Lindermann J. Clinical characteristics of adolescents endometriosis. *J Adolesc Health* 1993; 14:362-8.
17. Schifrin B y cols. *Am J Obstet Gynecol* 1973.
18. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980; 1:37-4.
19. Sanfilippo J, Wakim N, Schikler K, Yussman M. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:39-43.
20. Davis AR, Wethoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral Contraceptives for dysmenorrheal in adolescent girls. *Obstet Gynecol* 2005; 106:97-104.
21. Vercellini P. Oral contraceptive and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(2):159-170.
22. Davis LJ, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Co-*

chrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No CD001019.

23. Harada T, Momoeda M, Taketani Y y cols. Low dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 90:1583-8.

24. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS y cols. Randomized clinical trial of levonorgestrel releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993-8. Epub 2005 Mar 24.

25. Strowizki T, Seitz C, Marr J, Gerlinger C y cols. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25:633-41.

26. Cosson M, Querleu D, Donnez J y cols. Dienogest is as effective as treptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicentre, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77:684-92.

27. Strowizki T, Seitz C, Marr J, Gerlinger C y cols. Efficacy of dienogest for the treatment of endometriosis: a 24-week randomized, open label trial versus leuprolide acetate. Abstract presented at the 25th annual meeting of the European society of human reproduction and embryology. Amsterdam, 28 July 2009.

28. Selak V, Farquhar C, Prentice A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 75:485-8.

29. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:630-634.

30. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18:157-161.

31. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003a; 21:243-254.

32. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59:35-44.

33. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery reduces pelvic pain caused by endometriosis. Published online: November 10, 2010.

34. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis *Fertil Steril* 2005; 83:1830-6.

35. Redwine D, Wright J. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76:358-365.

36. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod* 2004; 19:760-8.

37. Schenken RS. Pathogenesis, clinical feature, and diagnosis of endometriosis. Up-to-date 2008.

38. Darai E y cols. Endométriose rectal et fertilité. *Gynécologie Obstétrique and Fertilité* 2008; 36.

39. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11(6):595-606.

40. Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, Penninckx F. Complications of CO₂-laser endoscopic excision of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1996 Oct; 11(10):2263-2268.

41. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or postoperative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:145-148.

42. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, Mignon A, Fauconnier A, Chapron C. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005 Mar-Apr; 12(2):106-112.

43. Reich H, McGlynn F, Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36:516-522.

44. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76:358-365.

45. John D, Paulson MD, Paulson JN. Anterior Vaginal Wall Tenderness (AVWT) as a Physical Symptom in Chronic Pelvic Pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; 3:CD002122.

46. Telima S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo controlled comparison of danazol and high dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:363-371.

47. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68(5):860-864.

48. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1285-92.

49. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:453-57.

50. Hart RJ, Hickley M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery vs. ablative surgery for ovarian endometrioma. *Cochrane Data base Syst Rev* 2008 Apr 16; (2):CD004992.

51. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70:1176.

52. Abbot J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: A randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878-84.
53. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996; 65:1235-1237.
54. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.
55. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-63.
56. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F y cols. Long term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:23-8.
57. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64:898-902.
58. Roman H, Vassilief M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, Michot F, Tuech JJ. Source Department of Gynecology and Obstetrics, Clinique Gynécologique et Obstétricale, Rouen University Hospital, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France.
59. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94:464-71.60.
60. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, 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):2679-2685 first published online June 21, 2006 doi:10.1093/humrep/del230.
61. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclical pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-3.
62. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. Waiting for Godot: a common sense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26:3-13.
63. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77:684-92.
64. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T. Dienogest is as effective as intranasal busulfan acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91:675-81.
65. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000068. DOI: 10.1002/14651858.CD000068.pub2.
66. Petraglia F. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Jun 17.
67. Kitawaki J y cols. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol* 2011 Aug; 157(2):212-6. Epub 2011 Apr 6.
68. Kohler G. Study to determine the efficacy and safety of dienogest 1, 2, and 4 mg daily in the treatment of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108:21-25.
69. Seitz C, Gerlinger C, Marr J, Schürmann R. A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of 12 weeks of dienogest 2 mg/day for the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2008; 90:S140 (abstract).
70. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583-489.
71. Coffee A, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007; 75:444-9.
72. Davis L. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *ESHRE-Hum Repr* 2005; 20(10):2698-2704.
73. Meresman GF, Auge L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:1141-1147.
74. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84:300-4.
75. Fedele L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.
76. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19:179-184.
77. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Hum Repr* 2009; 24:254-69.
78. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Giusso B, Crosignani G. Surgery for endometriosis associated infertility: a pragmatic approach. *Wiley Online Library*, 2009.
79. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B. MRole of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005; 84:1574-78.

80. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Piras B, Floris M, Palomba M y cols. Laparoscopic management of endometriomas: a randomized trial versus laparotomy. *J Gynecol Surg* 1996; 12:41-6.
81. Hart R, Hickley M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005; 20:3000-7.
82. Hart RJ, Hickey M, Maouris P. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 2011; 89:796-99.
83. Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Cirillo D, Nappi C. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 2008; 78:719-26.
84. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Hum Repr* 1999; 22:266-71.
85. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo C, 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. *Reproductive Bio Medicine Online* 2006; 21:179-85.
86. Barri P, Coroleu B, Tur R, Barri Soldevilla PN, Rodríguez I. Endometriosis associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *The Cochrane Library* DOI: 10.1002/14651858 *The Cochrane Collaboration* Willey Online Library 2009.
87. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Hum Repr* 2007; 25:i210-35.
88. Aygen MA, Atakul T, Oner G, Ozgun MT, Shin Y, Ozturk F. A prospective trial comparing letrozole versus gonadotropins for ovulation induction in patients with histologically documented endometriosis. *Fertil Steril* 77(6):1148-1155.
89. Tummon I, Linda J, Asher LR, James SB, Martin MD, Tulandi T. A Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993 Nov; 82(5):723-882.
90. Costello M. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *American Journal of Reproductive Immunology* 2011 Aug; 66(2):100-107.
91. Subit M, Gantt P, Broce M, Seybold DJ, Randall G. Endometriosis Associated Infertility: Double Intrauterine Insemination Improves Fecundity in Patients Positive for Antiendometrial Antibodies. *Fertil Steril* 2006; 86:566-71.
92. Lin KC, Chen HF, Huang PT, Wu MY, Ho HN, Yang YS. Effectiveness of postoperative adjuvant therapy in improving reproductive outcome of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2002; 78(4):699-704.
93. Barnhart K, Dunsmoor Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *The Cochrane Library – Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group, Willey Online Library*, Jan 2009, DOI: 10.1002/14651858.
94. Sallam HN, García Velazco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. Long term pituitary down regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online* 12(5):639-643.
95. Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Hum Repr* 2006; 9:725-29.
96. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88:S212-S213.
97. ASRM Practice Committee Report. A Committee opinion: Endometriosis Infertility. *Fertil Steril* 1997; 68:8-12.
98. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Gynecological Endocrinology* 2004; 19:152-159.
99. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2003; 80:73-74.
100. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohí J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Repr* 1994; 20:2698-2704.
101. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage iii-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Hum Repr* 2000; 25:2374-2386.