

ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMA E INFERTILIDAD

GUSTAVO ADOLFO RESTREPO C. MD.^{1*}

¹ Residente del programa de Ginecoobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Resumen

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente y puede ocasionar dolor pélvico; es una de las causas de infertilidad aunque en un pequeño pero significativo porcentaje y se observa hasta en el 50% de las laparoscopias de las pacientes en estudio de infertilidad. Sobre su patogénesis se conoce poco; sin embargo, actualmente existen varias teorías que tratan de explicar su presentación, sin obviar los factores genéticos que pueden hacer a las mujeres susceptibles a esta entidad. Los mecanismos que explican su fisiopatología en la infertilidad son la obstrucción tubárica, las adherencias pélvicas y los endometriomas ováricos que distorsionan las relaciones anatómicas y limitan el acceso y movilidad de las fimbrias al ovario. El método más utilizado para el diagnóstico de la endometriosis es la ecografía. Este artículo presenta una revisión de la literatura sobre la fisiopatología, la etiología, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la endometriosis y los endometriomas en el área de la infertilidad.

Palabras clave: endometrioma, infertilidad, endometriosis

ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMA AND INFERTILITY

Abstract

Endometriosis is a common gynecological disease and can cause pelvic pain and infertility; although the latest represent a small but significant percentage of up to 50% of the testing female infertility using laparoscopy. Its pathogenesis is poorly understood though several theories are now offered which attempt to explain its appearance, such as genetic factors that could make women susceptible to this entity. The mechanisms that explain the pathophysiology of infertility are tubal blockage, pelvic adhesions and ovarian endometriomas distort anatomic relationships and limit access and mobility of the fimbriae to the ovary. The most widely used method for diagnosis of endometriomas is ultrasound. This article presents a literature review on the pathophysiology, aetiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of endometriosis and endometriomas in the area of infertility.

Key words: endometrioma, infertility, endometriosis

ENDOMETRIOSE, ENDOMETRIOMAS E INFERTILIDADE

Resumo

A endometriose é uma doença ginecológica comum e pode causar dor pélvica; é uma das causas da infertilidade, embora um percentual pequeno, mas significativo é visto em até 50% das laparoscopias

* Correspondencia: Gustavo A. Restrepo Medicgus9@hotmail.com. Dirección postal: Cra 18 No 1f 21 Int 2 Ap: 204 conjunto los cerezos, Bogotá, Colombia.

Recibido: Noviembre 2 de 2010 Aprobado: Diciembre 15 de 2010

das doentes em estudo por infertilidade. Sua patogênese é pouco entendida; porém atualmente existem várias teorias que tentam explicar sua apresentação, sem esquecer os fatores genéticos que tornam as mulheres suscetíveis a esta entidade. Os mecanismos que explicam a fisiopatologia da infertilidade são obstrução tubária, aderências pélvicas e endometriomas ovarianos que desarranjam as relações anatômicas e limitar o acesso ea mobilidade da fimbria ao ovário. O método preferido para o diagnóstico da endometriose é a ultra-sonografia. Este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da endometriose e endometriomas na área da infertilidade.

Palabras-chave: endometrioma, infertilidade, endometriose

Introducción

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad endometrial y de la musculatura uterina. Estos implantes de endometrio ectópico suelen estar ubicados en la pelvis, pero puede presentarse en casi cualquier parte del cuerpo; puede estar asociada con muchos síntomas molestos y debilitantes, tales como dolor pélvico, dismenorrea severa, y dispareunia, o puede ser asintomática y ser descubierta en laparoscopia o cirugía exploratoria (1).

La primera persona que introdujo el término de endometriosis fue el patólogo alemán Frederich Daniel von Recklinghausen, en 1885 y la primera descripción patológica la hizo el anatomopatólogo Kart Freiherr von Rokitsansky, pero fue el médico norteamericano John Alberston Sampson (1873-1943) quien en 1921 comenzó una serie de publicaciones sobre la enfermedad.

Prevalencia y epidemiología

Gracias a laparoscopia se ha podido determinar que la endometriosis es una entidad que se presenta aproximadamente en el 12 al 32% de las mujeres en edad reproductiva quienes se han sometido a este procedimiento para determinar la causa del dolor pélvico, en el 50% de las mujeres en estudio de infertilidad y en el 50% de las adolescentes a quienes se les realiza este procedimiento para la evaluación de dolor pélvico crónico o dismenorrea (2,3). Con el uso de este procedimiento se ha estimado que la endometriosis se produce principalmente en mujeres entre los 25 a 35 años (4) y que es poco frecuente en pacientes premenáurquicas, así como en las mujeres posmenopáusicas que no están tomando hormonas (5).

Patogenia

Varias teorías clásicas se han propuesto para explicar la patogénesis de la endometriosis; entre ellas están la teoría de la implantación o trasplante, la de la enfermedad endometriósica, la de la extensión directa (Cullen), la teoría de metástasis linfáticas y vasculares (Halban) y la de la metaplasia celómica y de los restos embrionarios (6).

Actualmente existen muchas publicaciones que muestran los resultados de trabajos que aportan nuevas evidencias en torno a la patogénesis de esta enfermedad. En estudios recientes realizados en mujeres premenopáusicas con y sin endometriosis, en los que se utilizó la tinción inmunohistoquímica con sinaptofisina (SYN) se observaron células del neuroectodermo en las pacientes que presentaban endometriosis pero no en las que no la presentaban, sugiriendo que las células del neuroectodermo desempeñan un cierto papel en la patogénesis de la endometriosis (7). También se ha detectado en las células de implantes endometriósicos la proteína enolasa específica neuronal (NSE) la cual es específica de tejido proveniente del neuroectodermo.

Otro estudio ha mostrado que en las células de endometriomas, el gen KLRC2 localizado en el cromosoma 12 presenta una delección de 10 Kb, pero no en el de las células de endometrio normal. La familia de genes KLRC codifican para proteínas que se expresan generalmente en la membrana de las células NK, que son células del sistema inmune que median varios procesos entre ellos, la lisis de células tumorales o las infectadas por virus. Esta proteína receptora tiene como función reconocer las moléculas HLA-E (moléculas del MHC clase I), por lo que está implicada en el proceso de la presentación antigénica. Estos resultados apoyan la

hipótesis de que los endometriomas se pueden derivar de metaplasia de tejido endometriótico transportado retrógradamente que no fue eliminado por estas células NK defectuosas. (8).

Por otro lado, se ha mostrado que en células endometrióticas los niveles del mRNA y de la proteína del receptor 2 (ESR2) del estrógeno eran más altos, mientras que los del receptor 1 (ESR1) de estrógeno, del receptor total de la progesterona (PGR), y del receptor B de la progesterona (PGR B) eran más bajos que los encontrados en células endometriales normales. Esto puede deberse a que la secuencia bisulfito de la región CpG (-197/+359) del promotor del gene ESR2 muestra una mayor metilación en células endometriales primarias que en la de células endometrióticas (9).

Aunque hay controversia sobre el mecanismo que involucra a los sistemas del plasminógeno (PA) y de la metaloproteínasa de la matriz (MMP) con la endometriosis, estos han sido relacionados con el establecimiento de esta enfermedad. Los trabajos de Ramón y col. (10) mostraron que en el tejido endometrial de mujeres con endometriosis, había aumento en los niveles de mRNA y de proteína del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA), que está implicado en la proteólisis celular y de la metaloproteínasa-3 de la matriz (MMP-3) y que es una de las enzimas de la familia de proteínas involucradas en el remodelamiento de la matriz extracelular; éste aumento observado puede facilitar el acceso del tejido endometrial al peritoneo y a la superficie ovárica, así como la invasión de la matriz extracelular, ocasionando la formación de lesiones endometrióticas.

Por otro lado se sabe que la osteoprotegerina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, inhibe la función de TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) que tiene como receptor a DR5; además, estudios realizados *in vitro* han demostrado que la tunicamicina aumenta los niveles del mRNA de TRAIL y de DR5 en células del estroma endometriótico (ESC). Hasegawa y col. (11) diseñaron un estudio para ver qué efecto tiene la tunicamicina sobre la apoptosis inducida por TRAIL en ESC y concluyeron que el uso de la tunicamicina refuerza la acción del TRAIL, disminuyendo el efecto de la osteoprotegerina sobre la permisividad del tejido endometrial ectópico.

Los factores genéticos probablemente influyen en la susceptibilidad de un individuo para presentarla (12-14). Se ha reportado que si una mujer presenta endometriosis, un pariente de primer grado de consanguinidad tiene un 7% de probabilidad de desarrollar el trastorno en comparación con el 1% de probabilidad en personas sin parentesco. De igual forma existe un alto grado de concordancia entre gemelos para la presentación de esta entidad (15). En la etiología de varias enfermedades el sistema de antígenos leucocitarios (HLA) juega un papel importante; por otro lado se sabe que el HLA-B7 es responsable de inhibir la actividad citotóxica de los linfocitos T asesinos naturales (LT *Natural Killer*: LTNK). También se ha reportado que el endometrio ectópico de mujeres con endometriosis es más resistente a la lisis producida por LTNK. En relación con la endometriosis y el HLA algunas investigaciones han relacionado la presencia del alelo HLA-B7 con esta entidad, lo que sugiere que el crecimiento del tejido ectópico endometrial se encuentra bajo control genético.

En la literatura hay varios reportes en donde se asocia a la endometriosis con una función inmune anormal. Si se encuentra una inmunidad celular deficiente, puede generarse una incapacidad para reconocer la presencia de tejido endometrial en lugares anormales, debido a una disminución de la acción citotóxica sobre el endometrio autólogo (16). También se ha observado que en la cavidad peritoneal y en el endometrio ectópico de mujeres con endometriosis existe una mayor concentración de leucocitos y macrófagos (17); estas células secretan citoquinas tales como la interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8; TNF, RANTES y factores de crecimiento al líquido peritoneal de mujeres con esta enfermedad.

Una hipótesis es que la secreción de citocinas por las células inflamatorias en la cavidad peritoneal conduce a la proliferación de los implantes, reforzada además por la constricción de capilares (probablemente, por el factor de crecimiento vascular endotelial), disminuyendo la quimiotaxis de los leucocitos a estos focos de inflamación peritoneal (18). Como IL-8 y TNF promueven la proliferación de células del endometrio y ayudan o promueven la angiogénesis, un aumento en su producción puede generar al desarrollo de lesiones endometrióticas. El estrés oxidativo puede ser otro componente de la reacción inflamatoria, así el sistema inmune puede desempeñar un papel determinante en

las manifestaciones clínicas de la enfermedad (19-21). Se ha observado que estas mujeres presentan tasas más altas de enfermedades inflamatorias autoinmunes; hipotiroidismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, alergias y asma (22).

Los sitios más comunes de la endometriosis, en orden decreciente de frecuencia, son los ovarios, fondo de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero sacros, útero, las trompas de Falopio, el colon sigmoide, el apéndice y los ligamentos redondos (23,24). Los sitios menos frecuentes son la vagina, el cuello uterino, el tabique rectovaginal, el ciego, el íleon, los canales inguinales, las cicatrices abdominales o perineales, la vejiga, los uréteres y el ombligo (25). Raramente, la endometriosis se ha reportado en mama, páncreas, hígado, vesícula biliar, riñones, uretra, extremidades, vértebras, huesos, nervios periféricos, pulmón, diafragma y SNC (26). El aspecto y el tamaño de los implantes son bastante variables, desde parches blanquecinos opacos, decoloraciones amarillo-marrones, ampollas transparentes o de color rojizo o rojo-azul hasta islas de forma irregular.

La endometriosis del ovario, que se presenta en el 52% de los casos, puede manifestarse como implantes superficiales, o como masas pélvicas compuestas quísticas y sólidas (endometriomas) que contienen sangre, líquidos y desechos menstruales. Las alteraciones epiteliales, tales como hiperplasia compleja o atípicas, pueden estar presentes en la cápsula del quiste y la importancia clínica de estos cambios no ha sido determinada (27,28). Los endometriomas (quistes de Sampson) son muy activos, su contenido es típicamente negro con aspecto de chocolate o petróleo espeso, se asemeja a un hemamometra ya que histológicamente muestra el típico endometrio de la cavidad uterina, con los mismos cambios vasculares de necrosis y sangrado al momento de la menstruación.

El dolor es el síntoma más común asociado con la endometriosis. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes sintomáticos experimentan dolor pélvico y/o dismenorrea. La gama de síntomas incluye dolor pélvico (que puede ser crónico, pero a menudo es más severo durante la menstruación o durante la ovulación), dispareunia, subfertilidad y síntomas vesicales entre otros; por otra parte, muchas mujeres con endometriosis son completamente asintomáticas (29,30). Se ha encontrado una asociación fuerte entre

dispareunia y lesiones de fondo de saco posterior, así como una correlación entre la etapa de la endometriosis y la severidad de la dismenorrea. Hasta ahora para otros síntomas pélvicos no se ha demostrado la asociación entre la etapa de la endometriosis y la severidad de síntomas pélvicos (31).

Clasificación

Para la estadificación de la endometriosis se han desarrollado varios sistemas de clasificación, basados en la localización anatómica y la severidad de la enfermedad. El sistema más utilizado es el de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) presentado en 1979 y revisado en 1996; este sistema asigna puntos dependiendo del tamaño, la profundidad y la ubicación de los implantes de endometriosis y las adherencias asociadas. Fue desarrollado para predecir el éxito en lograr el embarazo en mujeres con infertilidad tras el tratamiento de la endometriosis (32). Existe una clasificación separada para pacientes con dolor (33). La utilidad del sistema es la de proporcionar un enfoque estándar para la presentación de fallas en la fertilidad, pero no se correlaciona bien con los síntomas del paciente, y hace pensar que hay una correlación negativa con la fertilidad, especialmente en los estadios avanzados (34,35).

Normalmente la endometriosis se clasifica en mínima, leve, moderada y grave. La enfermedad mínima se caracteriza por los implantes aislados sin adherencias; en la endometriosis leve hay implantes superficiales menores de 5 cm en total, repartidos en el peritoneo y los ovarios y no hay adherencias importantes. La enfermedad moderada contiene múltiples implantes, tanto superficiales como profundos, así como adherencias peritubáricas y periováricas. La enfermedad grave se caracteriza por múltiples implantes superficiales y profundos, con compromiso de los ovarios, la presencia de adherencias firmes y densas, así como endometriomas.

La escogencia del tratamiento va a depender de la severidad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, si se desea el embarazo, la edad del paciente, los efectos secundarios de la medicación, las tasas de complicaciones quirúrgicas y los costos. Las manifestaciones clínicas de la endometriosis se agrupan en tres categorías generales: dolor pélvico, infertilidad y masa pélvica (36).

Endometriosis como causa de infertilidad

La endometriosis es la causa del 10 % de los casos de infertilidad, el 75% son ocasionados por los trastornos de la ovulación, la obstrucción de las trompas y las anormalidades del semen y en el 15% restante no se conoce la causa (37). La endometriosis leve o moderada esta relacionada con subfertilidad, con tasas de embarazo del 17,7% a nueve meses (38-40). La endometriosis es un factor mas claro de infertilidad en las etapas III y IV; Adamson, en un estudio de serie de casos, encontró una tasa de fecundidad de un 3% después de un período de doce meses en casos de endometriosis en estos estadios.

Fisiopatología

Se cree que en los estadios III y IV, los mecanismos involucrados en el deterioro de la fertilidad son la obstrucción tubárica, las adherencias pélvicas y los endometriomas ováricos que distorsionan las relaciones anatómicas y limitan el acceso y movilidad de las fimbrias al ovario, principalmente (41,42). En los estadios I y II de la endometriosis los mecanismos responsables de la infertilidad pueden ser anovulación, disfunción endocrina, síndrome de folículo luteinizado no roto, fase lútea inadecuada, disfunción autoinmune, alteración de la calidad del óvulo y compromiso espermático; sin embargo, los dos mecanismos más probables son la foliculogénesis deteriorada con la maduración del ovocito, afectada en la fase folicular tardía y los efectos antiespermáticos, por la alteración en la motilidad espermática dado por el proceso inflamatorio secundario a las citoquinas, como la IL-6, y la afectación del material genético por las especies de oxígeno reactivo producidas por los macrófagos (43). Aunque la endometriosis en estadio I o II puede ser el único hallazgo anormal detectado durante la evaluación de la infertilidad, no hay una evidencia clara que demuestre que la enfermedad en etapas tempranas, sea la causa en estos pacientes.

Se cree que la endometriosis mínima/leve esta asociada con la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citoquinas y quimiocinas, que lleva a un proceso inflamatorio peritoneal que afecta el ovario, la función de las trompas, el endometrio y por lo consiguiente la foliculogénesis, la fertilización, y/o implantación (44-48). Además, un trayecto mulleriano con un ambiente defectuoso, podría afectar el endometrio normal para su funcionamiento adecuado

así como para la implantación (49). Las citoquinas también pueden generar reducción en la concentración de receptores coactivadores de progesterona (por ejemplo, HIC-5) en el endometrio, contribuyendo de esta forma a la resistencia a la misma y afectando la fertilidad (50).

Schenken y col. en un estudio de monos con endometriosis inducida experimentalmente observó que el porcentaje de hembras prenada fue de alrededor del 40% en los controles normales, pero sólo el 12% en las que presentaban endometriosis avanzada y 0% si tenían adherencias a los ovarios (51). Las adherencias pélvicas severas en la endometriosis avanzada pueden contribuir a la reducción de la fertilidad bien sea porque interfieren en la liberación de ovocitos, bloquean la entrada del esperma en la cavidad peritoneal o inhiben la función de las fimbrias. Otros mecanismos reportados que podrían explicar esta patología son una foliculogénesis anormal, un potencial reducido de la fertilización de oocitos, la modificación de las gonadotropinas y un aumento de la apoptosis en las células de la granulosa (52-55).

La reducción de las tasas de embarazo para las mujeres con endometriosis avanzada también puede ser debido al agotamiento prematuro de el pool de folículos ováricos (53). En el trabajo inicial del grupo de Bristol, se concluyó que existían menos ovocitos maduros en las pacientes con endometriosis que fueron llevadas a fertilización *in vitro* sin estimulación (54). Modificaciones menores de la retroalimentación sobre las gonadotropinas podrían ser otra causa; sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados por algunos autores (55). El impacto negativo en la implantación continua en debate, que no se ha comprobado la existencia del aumento de abortos espontáneos y comorbilidades obstétricas asociadas (56-58).

Búsqueda de endometriosis en la infertilidad

Varios estudios sobre infertilidad inexplicada en pacientes sin argumento clínico para endometriosis que fueron llevadas a laparoscopia, refuerzan la inutilidad de la laparoscopia como herramienta de primera línea para la detección de endometriosis (59,60). Aunque la búsqueda de la endometriosis en la infertilidad parece necesaria, el uso de la laparoscopia como primera línea se indica cuando el diagnóstico de la endometriosis es obvio (endometriomas vistos en el ultrasonido, nódulo rectovaginal) y cuando hay argumentos clínicos o

paraclínicos (dismenorrea, dispareunia, tacto vaginal anormal, Ca 125 superior a 25 y la sospecha de adherencias en el ultrasonido).

Tratamiento de primera línea de la infertilidad por endometriosis

Adamson en un ensayo clínico aleatorizado concluyó que fármacos como el danazol o agonistas de la GnRH para la supresión de la endometriosis no mejoran la fertilidad o las tasas de embarazo (61-64). En la endometriosis en estadios I y II se recomiendan tres o cuatro ciclos de citrato de clomifeno y la inseminación intrauterina (IIU), igual que en los pacientes con infertilidad de causa inexplicable (65). Otros ensayos aleatorizados muestran que la terapia combinada de la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina mejoran la tasa de fecundidad en mujeres con endometriosis en fase temprana (66,67). Si el embarazo no se produce después de clomifeno y la inseminación intrauterina, se generan tres escenarios: (a) proceder a la laparoscopia en aquellas pacientes en las que no se realizó para tratar de hacer un diagnóstico definitivo de endometriosis y iniciar un tratamiento quirúrgico; (b) proceder a las inyecciones de gonadotropina más IIU o (c) proceder a la fertilización *in vitro* (FIV).

Para las mujeres menores de 35 años de edad, un enfoque razonable es la laparoscopia con la resección de la endometriosis, seguido por un período prolongado de intento de concepción (hasta seis meses) antes de recurrir a la inducción de la ovulación más IIU (68,69). Para las mujeres mayores de 35 años, la inducción de la ovulación más inseminación intrauterina puede ser inmediata o iniciarse después de tres a seis meses de coito programado o inmediatamente después de la cirugía. La celeridad en esta intervención es garantizar que si la FIV es necesaria, el tratamiento se inicie antes de que el pool de folículos ováricos disminuya. En el metanálisis realizado por Adamson, estudio hecho en 1994, se demostró que en todos los tipos de endometriosis el tratamiento quirúrgico era mejor que el médico (62).

En lo que respecta a pacientes con endometriosis leve y mínima, el trabajo desarrollado por Jacobson y col. mostró que la cirugía era el mejor método en estos casos (69). Sin embargo, en un estudio multicéntrico realizado por Guzick y col. solo se obtuvo 33% de embarazos, parece que el beneficio atribuido a la cirugía fue 13% (30,7% de pacientes embarazadas en el

grupo tratado vs. el 17,7% de embarazos en el grupo no tratado) (70). Para la enfermedad moderada a severa (III-IV), no se cuenta con estudios aleatorizados controlados que permitan una conclusión adecuada (71). Sin embargo, en el trabajo de Adamson y col. se reportó el 35% de embarazos después de la cirugía y el 3 % sin ella (62), y en el de Guzick y col. se encontraron tasas de embarazo del 33,3 y 29,5% según las etapas de AFS III, IV respectivamente (70). Hay varios reportes que muestran tasas de éxito que van desde el 20 al 80%; sin embargo, la mayoría no distinguen entre endometriosis profunda o superficial, por lo cual es imposible concluir la tasa real en estos estudios.

La cirugía consiste en la resección de los endometriomas ováricos (ver endometrioma más adelante) y los implantes peritoneales, así como la liberación de adherencias en la pelvis para restaurar la anatomía y su función. En los casos en que la FIV es la opción, la escisión de la endometriosis profunda infiltrante en la laparoscopia puede mejorar las tasas de embarazo (72).

Clomifeno más IIU

La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan el uso de clomifeno más IIU se han hecho en mujeres con endometriosis en etapa temprana (73). Es posible que los beneficios de estos tratamientos también se extiendan a las mujeres con enfermedad avanzada, si sus trompas son permeables y si las adherencias se han resecado quirúrgicamente. Las tasas de embarazo por ciclo, parecen que disminuyen significativamente después de tres o cuatro ciclos de clomifeno más IIU; por lo tanto, después de tres o cuatro ciclos el clínico debe pasar a las inyecciones de gonadotropina más IIU (74-76). El principal inconveniente de este enfoque es el aumento de la tasa de gestaciones múltiples, observándose hasta un 20% de embarazos gemelares. Las tasas de embarazo disminuyen significativamente después de tres o cuatro ciclos de gonadotropina; por lo consiguiente, después de tres ciclos de estos tratamientos, se debe hablar con la pareja acerca de las ventajas de proceder al tratamiento con fertilización *in vitro*.

Fertilización *in vitro*

Los resultados con la FIV son tan buenos en las mujeres con endometriosis leve a moderada como en las mujeres con enfermedad tubárica de otro origen. En

el pasado, los resultados en mujeres con endometriosis severa habían sido malos, pero la experiencia más reciente indica buenas tasas de embarazo (quizás como reflejo de los avances técnicos). La mayoría de autores reportan una tasa de embarazos similares a los del grupo control (pacientes con factor tubárico o infértiles de causa desconocida) independientemente del grado de la endometriosis aunque otros señalan un menor índice de gestaciones especialmente en los estadios III y IV de la enfermedad. En aquellas pacientes que han recibido múltiples tratamientos quirúrgicos para resección de endometriosis ovárica, la reserva ovárica se puede ver comprometida por escisión repetida de tejido ovárico sano, lo que las pone en riesgo de ser clasificadas como bajas respondedoras a los protocolos de estimulación ovárica controlada (77-78).

Para el tratamiento de la infertilidad en general, la fertilización *in vitro* es el tratamiento con la más alta tasa de embarazo por ciclo. Los trabajos realizados por Witsenbourg y col (79) y Brosens (80) en donde se han utilizado las series observacionales han mostrado que los procedimientos de FIV en mujeres con endometriosis presentan tasas de embarazo de aproximadamente 30 %. No se ha encontrado que la fertilización *in vitro* sea menos eficaz en mujeres con endometriosis que en controles sin esta patología (80). Factores tales como la edad, duración de la infertilidad, reserva ovárica pobre, patología uterina asociada, factor masculino, tipo de adherencias y gravedad del compromiso tubárico influyen en el resultado de la cirugía de la endometriosis (81).

Tratamiento de segunda línea

Se ha demostrado la futilidad del tratamiento postoperatorio con progestágenos, danazol o los agonistas de la GnRH, ya que retarda la obtención del embarazo, produce frecuentemente efectos secundarios y además son más costosos (82)(62). En los casos de endometriosis tratadas por laparoscopia, las posibilidades de embarazo se estiman en el rango de 30 a 35%, en ausencia de cualquier otro tratamiento; el 80% de estos se producen en el primer año y el 60% en los primeros seis meses (72).

Pagidas y col. compararon la reintervención con la FIV y concluyeron que la fecundación *in vitro* es más efectiva, a pesar del éxito obtenido después de una nueva operación en la que se reporta una tasa del 20%, valor que no es despreciable (83). Fedele y col. compararon

los resultados obtenidos de fertilidad después de la primera intervención con los de la segunda, encontrando una tasa de embarazo natural del 23,8% después de la primera y del 12,5% después de la reintervención. En relación con la FIV y embarazos, las tasa obtenidas fueron del 22,2% después de la cirugía inicial y del 23% después de la reintervención (84).

En pacientes sin ningún otro factor a tratar se recomienda un período de espera de seis a doce meses (período que varía dependiendo de la edad del paciente) después de la primera cirugía satisfactoria. Este plazo podrá reducirse en mujeres con otro factor de infertilidad (trastornos de la ovulación, incompatibilidad de moco - semen, subfertilidad masculina), dado que las posibilidades de embarazo natural después de la cirugía son bajas. El uso de HMG/FSH o de clomifeno + HMG/FSH es una alternativa efectiva aunque es más eficaz cuando se asocia con la IUU. El uso directo de la fecundación *in vitro* es aceptado en todos los casos en los que existan factores de mal pronóstico (edad, adherencias y otros).

Endometriomas

Estos suelen presentarse como una masa pélvica que surge del crecimiento de tejido endometrial en el ovario. Normalmente contienen una sustancia líquida espesa similar al chocolate y están adheridas a las estructuras densas circundantes, tales como el peritoneo, las trompas de Falopio y el intestino. Un endometrioma puede estar asociado con síntomas de endometriosis (por ejemplo, dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia) o en el momento de la evaluación de infertilidad, ser identificados como una masa pélvica. Una mujer con un endometrioma roto inicialmente puede presentarse con signos y síntomas peritoneales, elevado recuento de glóbulos blancos y fiebre de bajo grado, similar a los pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda o apendicitis.

La patogénesis de los endometriomas no es clara y una hipótesis que se ha formulado para explicarlos es el paso retrógrado de la sangre menstrual o el depósito de los implantes de endometriosis en el ovario. La invaginación progresiva de la corteza ovárica con estos depósitos lleva a la formación de un endometrioma, que es en realidad un pseudoquistes (85). Una vez que se desarrolla el quiste endometriósico ovárico, el inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1 (PAI-1) y el inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz

tipo1 (TIMP-1) aumentan, lo cual puede explicar la frecuencia en que se encuentran los endometriomas sin invadir el tejido ovárico adyacente (86).

Para hacer un diagnóstico definitivo se requiere la histopatología; sin embargo, en una mujer con endometriosis histológicamente confirmada y con una masa anexial, a menudo se puede hacer el diagnóstico con un alto grado de seguridad, ya que en el 50% de las mujeres con endometriosis desarrollan endometriomas, que a menudo son bilaterales. La ecografía es útil para apoyar el diagnóstico clínico de endometrioma, pero de escaso valor para determinar el alcance de la endometriosis ya que carece de una adecuada resolución para la visualización de las adherencias y los implantes del ovario a la superficie peritoneal. Sin embargo, cuando hay signos ecográficos sugestivos de endometriomas, es probable que sea una endometriosis moderada a grave. Los hallazgos ecográficos sugestivos de un endometrioma incluyen una masa de ecos homogéneos con pared gruesa, de aspecto quístico (uni o multilocular). Puede haber diversos grados de ecogenicidad en los diferentes lóbulos. El nivel de CA 125 se eleva en una variedad de condiciones benignas y malignas; la mejor correlación se observa en las mujeres con enfermedad en estadio III o IV, en ellas los niveles de CA 125 mayores de 100 UI / ml (normal <35 IU / mL) se asocian principalmente con enfermedad intraperitoneal extensa y adherencias o rotura de un endometrioma (87).

La aparición de quistes benignos hemorrágicos y endometriomas pueden superponerse; a veces los endometriomas tienen un componente nodular sólido lo que puede hacer que sea difícil distinguirlo del tejido sólido de una neoplasia. La pared gruesa característica de endometriomas es a menudo vista en los tumores malignos de ovario. Se han comprobado con la utilización de inmunotécnicas (PGP9.5) la presencia de fibras nerviosas en lesiones endometriósicas ováricas, esto puede explicar una vía en la fisiopatología del dolor en mujeres con endometriomas (88).

Para las mujeres con enfermedad sintomática se recomienda inicialmente la cirugía como el método terapéutico preferido; en el caso de los endometriomas mayores de 1 cm, con este método es poco probable que se produzca una regresión completa de los mismos y además pueden interferir con el diagnóstico histológico definitivo (89). No hay datos suficientes

que demuestren que el tratamiento con anticonceptivos en forma cíclica o continua después de la cirugía, ayudan a prevenir la recurrencia de los endometriomas (90,91).

Seracchioli y col. realizaron un estudio randomizado en el cual a 239 mujeres con endometriomas se les realizó la resección; luego las dividió en tres grupos: a uno les administró anticonceptivos en forma cíclica, al otro en forma continua, los dos por vía oral y al tercero no se les suministró tratamiento. Después de dos años de seguimiento se observó que la tasa de recurrencia de los endometriomas era significativamente menor en las mujeres de los grupos a los que se habían tratado con anticonceptivos orales (15% para cíclicos y 8% continuos), en comparación con el grupo sin tratamiento (29%)(92). La conducta expectante de pequeños quistes (<5 cm) asintomáticos sospechosos de endometriomas es razonable, algunos de estos son quistes hemorrágicos y es posible que regresen con el tiempo.

Otras indicaciones de la cirugía en otros campos diferentes a la infertilidad son el alivio del dolor, la exclusión de malignidad, para confirmar el diagnóstico y evitar complicaciones como la ruptura que en ocasiones requieren cirugía de emergencia (93). Existe un pequeño riesgo de que un endometrioma desarrolle un cáncer de ovario, siendo el más frecuente el de células claras y endometrioides.

Después de una cistectomía la tasa de recurrencia del endometrioma es de aproximadamente 15 a 30% durante los cinco años siguientes de la cirugía (94,95). Las mujeres más jóvenes, con estadios IV, con historia de tratamiento médico para la endometriosis y con endometriomas de gran tamaño tienen mayor riesgo de recurrencia; sin embargo, parece que el embarazo y la lactancia pueden reducir este riesgo (96,97). Las mujeres con un diagnóstico histológico de endometriosis y con posterior aparición de masas anexiales asintomáticas, pueden ser manejadas de forma conservadora como examen físico y ultrasonido cada seis meses durante uno o dos años y posteriormente un examen anual, si la masa anexial se ha mantenido estable en el tamaño y las características clínicas estas pacientes pueden ser observadas por muchos años, utilizando este enfoque. Sin embargo, si hay un rápido aumento en el tamaño del quiste, cambio en la complejidad y reaparición de los síntomas, se hace necesario la intervención quirúrgica.

Infertilidad y endometrioma

Se ha observado que las tasas de ovulación en mujeres con ovarios ipsilaterales con endometriomas adyacentes son menores si se comparan con las de los ovarios contralaterales sin endometriomas (22 vs 50%) (98). Continúa siendo polémico si la resección de un endometrioma asintomático mejora la fertilidad. En la literatura publicada hay varios estudios en los que se demuestra que la resección de los endometriomas genera una pérdida de los folículos adyacentes a la pared del quiste, por lo tanto se puede reducir el pool de ovocitos comprometiendo de esta forma la fertilidad (99,100).

Esta posibilidad ha sido apoyada por varios estudios que compararon el ovario operado con el ovario contralateral durante la hiperestimulación en la IVF y se observó que el ovario operado produjo menos folículos dominantes, ovocitos y embriones de alta calidad que el ovario intacto (101-103). Busacca y col. en un estudio de serie de casos, reportaron que tres de 126 pacientes (edad media: 30,4 años), desarrollaron insuficiencia ovárica inmediatamente después de la extirpación de los endometriomas ováricos bilaterales (104). Tsoumpou y col. realizaron un metanálisis en el cual incluyó cinco estudios en los que se comparan las tasas de embarazo en mujeres con endometriomas que han sido sometidas a cirugía con las que no recibieron ningún tratamiento y no se encontró diferencia significativa (105).

Demiroglu y col. en un estudio prospectivo separaron aleatoriamente a las mujeres participantes en dos grupos: al primero se le hizo resección del endometrioma con conservación de ovario y luego se les realizó inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y al segundo se sometió directamente a ICSI. Las mujeres del primer grupo requirieron un período más largo de estimulación ovárica, mayores cantidades de FSH y el número de ovocitos maduros producidos fue menor comparados con el segundo grupo; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en los porcentajes de fertilización, embarazo e implantación entre los grupos (106). Se recomienda la cistectomía laparoscópica para las lesiones mayores o iguales a 4 cm de diámetro, para confirmar el diagnóstico histológico, mejorar el acceso a los folículos y posiblemente, mejorar la respuesta ovárica (107).

Endometriomas y fecundación in vitro

La presencia de endometrioma requiere dosis superiores de gonadotropinas, una estimulación mas larga, lleva a una reducción ovocitaria pero no impacta el resultado de la FIV en términos de embarazo (108,109). La contaminación de los huevos con líquido endometriósico durante la punción no afecta la capacidad para formar el embrión o la calidad del mismo (110). No existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la FIV después de la primera o segunda intervención de los endometriomas, en términos de número de oocitos recogidos o tasas de embarazo (111-112). La incidencia de absceso después de punción para FIV aumenta al 2,3% en los pacientes con endometrioma versus el 0,2% en pacientes sin ellos (113).

Procedimiento

El retiro de la pared del quiste en lugar de la realización de una incisión circular seguida de la extracción parece reducir el número de folículos normales eliminados con el espécimen patológico (114). El análisis histológico de endometriomas demostró que la endometriosis de la pared del quiste rara vez penetra más de 1,5 mm (115). Por lo tanto, la atención a la técnica parece ser crucial para la preservación de la función ovárica (116). La cistectomía de endometriomas es a menudo más difícil que para otros tipos de quistes ováricos benignos. El contenido del endometrioma penetra en la cavidad peritoneal, resultando en densas cicatrices en las estructuras adyacentes, haciendo que la cistectomía total sea más difícil.

Muchas mujeres con endometriomas también coexisten con quistes ováricos, tales como quistes hemorrágicos, de cuerpo lúteo o quistes foliculares. Estos quistes adyacentes a menudo aumentan la dificultad en la resección, y deben ser dejados *in situ* cuando sea posible en un esfuerzo por retener la mayor cantidad de tejido ovárico normal. La cirugía conservadora (cistectomía) es la extirpación del quiste completo por laparotomía o laparoscopia, pero este último es el enfoque terapéutico óptimo en términos de recurrencia, necesidad de reintervención, disminución síntomas dismenorreicos, dispaneuria y dolor pélvico no menstrual, así como en aumento de las tasas de embarazo (117-119). La aspiración es ineficaz y se asocia con

una tasa de recurrencia del 88% a los seis meses de seguimiento (120,121).

La ooforectomía es una alternativa a la cistectomía, que se debe discutir con los pacientes antes de la cirugía. La ooforectomía es menos probable que resulte en la formación de endometrioma recurrente, y es una buena opción para las mujeres que han completado la maternidad. Si hay cicatrices extensas alrededor del ovario que contiene el endometrioma, el cirujano puede considerar el retiro “en bloque” con la disección de los ovarios y el tejido circundante para reducir el riesgo de dejar un pequeño pedazo de ovario. Esto puede requerir la apertura del retroperitoneo, identificar y aislar el uréter y ligar el ligamento infundibulopélvico cerca de la pelvis para evitar operar cerca de los tejidos enfermos.

La patología por congelación se debe considerar en los casos con morfología sospechosa o inusual. Por desgracia, incluso después de la ooforectomía por un endometrioma, el paciente puede desarrollar una masa anexial ipsilateral debido a remanente de ovario retenido retroperitoneal. (Síndrome de ovario remanente). Después de estos procedimientos la función ovárica puede estar comprometida por una lesión del tejido ovárico por la electrocoagulación, por trauma a los vasos ováricos (particularmente en el hilio), por la inflamación local debido a una reacción autoinmune o por la eliminación excesiva de tejido ovárico normal.

Para las mujeres que no están intentando concebir, hay pocos ensayos clínicos para orientar el uso de anticonceptivos orales después de la resección de un endometrioma y la evidencia es contradictoria (122,123). El daño ovárico severo entendiéndose como ausencia de crecimiento folicular tras la estimulación, es de aproximadamente el 13% en pacientes que son llevadas a resección de endometriomas (124).

Referencias

- Olive D L, Schwartz L B. Endometriosis. *N Engl J Med*. 1993;328:1759-69.
- Sangi-Haghpeykar, H, Poindexter, AN. Epidemiology of Endometriosis among Parous Women. *Obstet Gynecol*. 1995;85:983-92.
- Missmer S A, Hankinson S E, Spiegelman D. Incidence of Laparoscopically confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *Am J Epidemiol*. 2004;160:784-96.
- Laufer M R. Premenarcheal Endometriosis without an Associated Obstructive Anomaly: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Fertil Steril*. 2000;74:15.
- Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaie T. Tubal Endometriosis Diagnosed within One Month after Menarche: A Case Report. *Tohoku J Exp Med*. 1997;181:385-7.
- Rueda R, Cubides J L, Olivios J A. Endometriosis. En, Pérez le. infertilidad y endocrinología reproductiva. Tercera edición. Basada en evidencias. Barranquilla, Colombia: Grafimpresos Donado. 2007 p.141-64.
- Wang G, Tokushige N, Russell P, Dubinovsky S, Markham R, Fraser I. Neuroendocrine Cells in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Human Reproduction*. 2010;25(2):387-91.
- Shannon H, Mangal R, Franklin R, Heard M, Matthew I, Anderson, Martin M. Chromosomal Variants and Gene Expression Dysregulation in Endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2008;78:167-168.
- Xue Q, Lin Z, Hong Y, Huang C H, Marsh E, Yin P et al. Promoter Methylation Regulates Estrogen Receptor 2 in Human Endometrium and Endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2007;77(4):681-7.
- Ramón L, Gilabert-Estellés J, Castelló R, Gilabert J, España J, Romeu A, et al. mRNA Analysis of Several Components of the Plasminogen Activator and Matrix Metalloproteinase Systems in Endometriosis using a Real-time Quantitative RT-PCR Assay. *Human Reproduction*. 2005;20(1):272-8.
- Hasegawa A, Osuga Y, Hirota Y, Hamasaki K, Kodama A, Harada M, et al. Tunicamycin Enhances the Apoptosis induced by Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand in Endometriotic Stromal Cells. *Human Reproduction*. 2009;24(2):408-14.
- Campbell I G, Thomas E J. Endometriosis: Candidate Genes. *Hum Reprod*. 2001;7:15-20.
- Thomas E J, Campbell I G. Molecular Genetic Defects in Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(1):44-50.
- Hsieh Y, Chang C, Tsai F J. Estrogen Receptor Alpha Dinucleotide Repeat and Cytochrome P450c17alpha Gene Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;83:567-72.
- Simpson J L, Elias S, Malinuk L R. Heritable Aspects of Endometriosis in Genetic Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:327-31.
- Dmowski W P, Gebel H M, Braun D P. The Role of Cell-mediated Immunity in Pathogenesis of Endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;159:7-14.
- Lebovic D I, Mueller M D, Taylor R N. Immunobiology of Endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75:1-10.
- Langendonck V, Casanas-Roux A, Donnez F. Oxidative Stress and Peritoneal Endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77:861-70.
- Harada, T, Iwabe, T, Terakawa, N. Role of Cytokines in Endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76:1-10.
- Eyster K M, Klinkova O, Kennedy V, Hansen K A. Whole Genome Deoxyribonucleic Acid Microarray Analysis of Gene Expression in Ectopic Versus Eutopic Endometrium. *Fertil Steril*. 2007;88:1505-33.
- Efstathiou J A, Sampson D A, Levine Z. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Differentially Suppress Endometriosis in a Murine Model. *Fertil Steril*. 2005;83:171-81.
- Sinaii, N, Cleary S D, Ballweg M L. High Rates of Autoimmune and Endocrine Disorders, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome and Atopic Diseases among Women with Endometriosis: A Survey Analysis. *Hum Reprod*. 2002;17:2715-24.
- Jenkins, S, Olive, DL, Haney, AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335-338.
- Victory R, Diamond M P, Johns D A. Villar's Nodule: A Case Report and Systematic Literature Review of Endometriosis Externa of the Umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:23-32.

25. Redwine D B. Diaphragmatic Endometriosis: Diagnosis, Surgical Management, and Long-term Results of Treatment. *Fertil Steril*. 2002;77:288-96.
26. Dwivedi A J, Agrawal S N, Silva Y J. Abdominal Wall Endometriomas. *Dig Dis Sci*. 2002;47:456-61.
27. Van Gorp T, Amant, F, Neven P. Endometriosis and the Development of Malignant Tumours of the Pelvis. A Review of Literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:349-71.
28. Deligdisch L, Penault-Llorca F, Schlosshauer P. Stage I Ovarian Carcinoma: Different Clinical Pathologic Patterns. *Fertil Steril*. 2007;88:906-10.
29. Seaman H E, Ballard K D, Wright J T, de Vries C S. Endometriosis and its Coexistence with Irritable Bowel Syndrome and Pelvic Inflammatory Disease: Findings from a National Case-control Study--Part 2. *BJOG*. 2008;115:1392-96.
30. Ballard K D, Seaman H E, de Vries C S, Wright J T. Can Symptomatology Help in the Diagnosis of Endometriosis? Findings from a National Case-control Study--Part 1. *BJOG*. 2008;115:1382-91.
31. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani P. Association Between Endometriosis Stage, Lesion Type, Patient Characteristics and Severity of Pelvic Pain Symptoms: A Multivariate Analysis of Over 1000 Patients. *Human Reproduction*. 2007;22:266-71.
32. D'Hooghe T M, Debrock S, Hill A, Meuleman C. Endometriosis and Subfertility: Is the Relationship Resolved? *Semin Reprod Med*. 2003;21:243-54.
33. Laufer M R, Goitein L, Bush M. Prevalence of Endometriosis in Adolescent Girls with Chronic Pelvic Pain not Responding to Conventional Therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997;10:199-202.
34. Reese K A, Reddy S, Rock J A. Endometriosis in an Adolescent Population: The Emory Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1996;9:125-8.
35. Propst A M, Laufer M R. Endometriosis in Adolescents. *J Reprod Med*. 1999;44:751-8.
36. Robert S, Robert L, Barbieri, Vanessa A. Clinical Features and Diagnosis of Endometriosis. Last Literature Review version 19.1: Enero 2011.
37. Tanahatoo S J, Hompes P G, Lambalk C B. Investigation of the Infertile Couple: Should Diagnostic Laparoscopy Be Performed in the Infertility Work Up Programme in Patients Undergoing Intrauterine Insemination? *Hum Reprod*. 2003;18:8-11.
38. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337:217-22.
39. Gnoth C, Godehardt C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to Pregnancy: Results of the German Prospective Study and Impact on the Management of Infertility. *Hum Reprod*. 2003;18:1959-66.
40. Velde E R, Eijkemans R, Habbema H D. Variation in Couple Fecundity and Time to Pregnancy, An Essential Concept in Human Reproduction. *Lancet*. 2000;355:1928-29.
41. Hock D L, Sharafi K, Dagostino L, Kenunann E, Seifer D B. Contribution of Diminished Ovarian Reserve to Hypofertility Associated with Endometriosis. *J Reprod Med*. 2001;46:7-10.
42. Mahutte N G, Arici A. New Advances in the Understanding of Endometriosis Related Infertility. *J Reprod Immunol*. 2002;55:73-83.
43. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and Severe Endometriosis is Associated with Alterations in the Cell Cycle of Granulosa Cells in Patients Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Fertil Steril*. 2000;73:344-50.
44. Bulun S E. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268-79.
45. Gupta S, Goldberg J M, Aziz N. Pathogenic Mechanisms in Endometriosis-associated Infertility. *Fertil Steril*. 2008;90:247-57.
46. Oral E, Arici A, Olive D L, Huszar G. Peritoneal Fluid from Women with Moderate or Severe Endometriosis Inhibits Sperm Motility: The Role of Seminal Fluid Components. *Fertil Steril*. 1996;66:787-92.
47. Lyons R A, Djahanbakhch O, Saridogan E. Peritoneal Fluid, Endometriosis, and Ciliary Beat Frequency in the Human Fallopian Tube. *Lancet*. 2002;360:1221-2.
48. Hornstein M D, Barbieri R L, McShane P M. Effects of Previous Ovarian Surgery on the Follicular Response to Ovulation Induction in an In Vitro Fertilization Program. *J Reprod Med*. 1989;34:277-81.
49. Lessey B A, Castelbaum A J, Sawin S W. Aberrant Integrin Expression in the Endometrium of Women with Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:643-9.
50. Aghajanova L, Velarde M, Giudice L C. The Progesterone Receptor Co-activator Hic-5 Is Involved in the Pathophysiology of Endometriosis. *Endocrinology*. 2009;(8):3863-70.
51. Schenken R S, Asch R H, Williams R F, Hodgen G D. Etiology of Infertility in Monkeys with Endometriosis: Luteinized Unruptured Follicles, Luteal Phase Defects, Pelvic Adhesions, and Spontaneous Abortions. *Fertil Steril*. 1984;41:122-30.
52. Toya M, Saito H. Moderate and Severe Endometriosis is Associated with Alterations in the Cell Cycle of Granulosa Cells in Patients Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Fertil Steril*. 2000;73:344-50.
53. Hornstein M D, Barbieri R L, McShane P M. Effects of Previous Ovarian Surgery on the Follicular Response to Ovulation Induction in an In Vitro Fertilization Program. *J Reprod Med*. 1989;34:277-81.
54. Cahill D J. What is the Optimal Medical Management of Infertility and Minor Endometriosis? Analysis and Future Prospects. *Hum Reprod*. 2002;17:1135-40.
55. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:56-66.
56. Hickman TN. Impact of endometriosis on implantation. Data from the Wilford Hall Medical Center IVF-ET Program. *J J Reprod Med* 2002;47:801-808.
57. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis—a matched case control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:207-212.
58. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjørcke S. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005;20:722-727.
59. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:64-70.
60. Tanahatoo SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod* 2003;18:8-11.
61. Kennedy, S, Bergqvist, A, Chapron, C. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-2704.
62. Adamson, GD, Pasta, DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1488-1505.
63. Loverro, G, Carriero, C, Rossi, AC, et al. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following

- conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136:194-198.
64. Parazzini, F, Fedele, L, Busacca, M, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1205-1207.
 65. Rueda R, Garzon L, Bonilla L. Endometriosis; *Practica Clínica Basada en la Evidencia. Controversias en Gin Obstet.* 2006; 16 (94): 2732-3734.
 66. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:371-375.
 67. Karabac O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:38-42.
 68. Kennedy, S, Bergqvist, A, Chapron, C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-2704.
 69. Moayeri, SE, Lee, HC, Lathi, RB, et al. Laparoscopy in women with unexplained infertility: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2009; 92:471-480.
 70. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram Jr. VC, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67: 822-829.
 71. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis. A review of the evidence. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 955:360-372.
 72. Bianchi, PH, Pereira, RM, Zanatta, A, et al. Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:174-180.
 73. Dickey, RP, Taylor, SN, Lu, PY, et al. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002; 78:1088-1095.
 74. Chaffkin, LM, Nulsen, JC, Luciano, AA, Metzger, DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55:252-257.
 75. Guzick, DS, Carson, SA, Coutifaris, C, et al. Efficacy of Superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340:177-183.
 76. Sallam, H, Garcia-Velasco, J, Dias, S, Arici, A. Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 25;(1):CD004635.
 77. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:397-408.
 78. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Hum Reprod* 2005;20:3130-3135.
 79. Witsenbourg Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005;84:99-107.
 80. Brosens, I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81:1198-1200.
 81. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Mage G, Bruhat MA. Incidence of bilateral adnexal disease in severe endometriosis (revised American Fertility Society [AFS], stage IV): should a stage V be included in the AFS classification? *Fertil Steril* 1992;57:691-692.
 82. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3 (CD003678).
 83. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:791-795.
 84. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Raffaelli R, Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006;85:694-699.
 85. Brosens, IA, Puttemans, PJ, Deprest, J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034-1038.
 86. Ramón, J, Gilabert-Estellés, R, Castelló, J, Gilabert, F, España, A, Romeu, M, Chirivella, J, et al. mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Human Reproduction* 2005 20(1):272-278.
 87. Cheng, YM, Wang, ST, Chou, CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:375-80.
 88. Xinmei Z, Huijiao Y, Xiufeng H, Bangchun L, Hong X and Caiyun Z. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis. *Human Reproduction.* 2010;25(2):392-97.
 89. Alborzi, S, Zarei, A, Alborzi, S, Alborzi, M. Management of ovarian endometrioma. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:480-91.
 90. Donnez, J, Wyns, C, Nisolle, M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril.* 2001;76:662-5.
 91. Beretta, P, Franchi, M, Ghezzi, F. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril.* 1998;70:1176-80.
 92. Seracchioli, R, Mabrouk, M, Frasca, C. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93:52-6.
 93. Abbott, JA, Hawe, J, Clayton, RD, Garry, R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod.* 2003;18:1922-27.
 94. Kikuchi, I, Takeuchi, H, Kitade, M. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:1120-24.
 95. Liu, X, Yuan, L, Shen, F, et al. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1411-20.
 96. Koga K, Takemura Y, Osuga Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 2006;21:2171-74.
 97. Liu X, Yuan L, Shen F. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1411-20.
 98. Laura Benaglia, Edgardo Somigliana, Paolo Vercellini, Annalisa Abbiati, Guido Ragni and Luigi Fedele. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction.* 2009;24(9):2183-86.
 99. Exacoustos, C, Zupi, E, Amadio. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:68-72.
 100. Ragni, G, Somigliana, E, Benedetti, F. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas:

- a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1908-14.
101. Ragni, G, Somigliana, E, Benedetti, F. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1908-14.
 102. Somigliana, E, Ragni, G, Benedetti, F. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod.* 2003;18:2450-53.
 103. Ho, HY, Lee, RK, Hwu, YM. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19:507-11.
 104. Busacca, M, Riparini, J, Somigliana. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:421-5.
 105. Tsoumpou, I, Kyrgiou, M, Gelbaya, TA, Nardo, LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on *in vitro* fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009;92:75-87.
 106. Demiroglu, A, Guven, S, Baykal, C, Gurgan, T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2006;12:639-43.
 107. Kennedy, S, Bergquist, A, Charpon, C. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698-704.
 108. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril.* 2006;86:192-6.
 109. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2005;83:908-13.
 110. Khamsi F, Yavas Y, Lacanna IC, Roberge S, Endman M, Wong JC. Exposure of human oocytes to endometrioma fluid does not alter fertilization or early embryo development. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:106-9.
 111. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A. Removal of endometriomas before *in vitro* fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1194-7.
 112. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmayer LA. Results of *in vitro* fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:597-606.
 113. Kubota T, Ishi K, Takeuchi H. A study of tubo-ovarian and ovarian abscesses, with a focus on cases with endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23:421-26.
 114. Muzii L, Bellati F, Palaia I. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: clinical results. *Hum Reprod.* 2005;20:1981-86.
 115. Muzii, L, Bianchi, A, Bellati, F. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril.* 2007;87:362-6.
 116. Reich, H, Abrao, MS. Post-surgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas: is this rare problem preventable? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:339-340.
 117. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L. Laparoscopic aspiration of ovarian endometriomas. Effect with postoperative gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *J Reprod Med.* 1992;37:577-80.
 118. Saleh A, Tulandi T. Surgical management of ovarian endometrioma. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 2000;11:61-109.
 119. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:606-10.
 120. Roger Hart, Martha Hickey, Panos Maouris, William Buckett, Ray Garry. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human Reproduction.* 2005;20(11):3000-7.
 121. Hart RJ, Hickey M, Maouris P. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004992.
 122. Muzii L, Marana R, Caruana P. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;83:588-590.
 123. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson J. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 2009;24:3042-48.
 124. Benaglia I, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human Reproduction.* 2010 25(3):678-82.