

Manejo de la endometriosis mínima y leve

Jaime Saavedra, M.D.*

RESUMEN

El tratamiento por medio de cirugía de la endometriosis mínima/leve asociada con infertilidad ha sido usado ampliamente en la terapia para endometriosis. Infortunadamente no es concluyente el conocimiento actual de la relación entre infertilidad y endometriosis mínima/leve. Por falta de estudios prospectivos, randomizados y controlados, es difícil hacer conclusiones firmes en relación con el mejor enfoque de tratamiento para pacientes con endometriosis mínima/leve e infertilidad. Toda la evidencia en relación con el tratamiento médico ha demostrado que este enfoque de manejo para endometriosis mínima/leve asociada con infertilidad no es efectiva y no se debería usar. Algunos resultados obtenidos son la evidencia más fuerte a la fecha de que las mayores tasas de embarazo ocurren después de la ablación quirúrgica, que por lo general es el tratamiento de elección para muchas de las pacientes. Una opción razonable para el tratamiento es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropinas, o uno de los procedimientos de reproducción asistida. Estos tratamientos pueden ser empleados como una opción primaria, después de que ha fallado el manejo expectante o la cirugía. La elección adecuada del paciente es un prerrequisito para el resultado exitoso de cualquiera de los tratamientos.

Palabras clave: Endometriosis mínima/leve. Infertilidad. Tratamiento.

Aunque los principales síntomas de endometriosis pélvica son dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, sangrado premenstrual, e infertilidad, muchas mujeres no presentan estos síntomas. Estos síntomas se asumen son causados por los implantes endometriósicos; sin embargo, tales síntomas no se pueden considerar como diagnóstico de la enfermedad.

La laparoscopia es la regla para el diagnóstico de endometriosis con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 95%¹. La paciente infértil con endometriosis es un reto y con frecuencia es un problema clínico frustrante para el ginecólogo, pero es también angustiante el manejo de estas mujeres que no están listas para establecer una familia y tienen diagnóstico de endometriosis pues es obligación del ginecólogo detener la enfermedad y mantener su fertilidad.

No hay controversia en relación con el beneficio de tratar la infertilidad cau-

sada por la endometriosis moderada o severa asociada con la distorsión de las relaciones pélvicas tubo-ováricas; el asunto en discusión es el tratamiento de las formas leves de la endometriosis, que es uno de los temas más controvertidos en ginecología².

Varios investigadores han sugerido diferentes mecanismos que pueden estar comprometidos en causar infertilidad asociados con endometriosis mínima y leve^{3,4}. Algunos incluyen alteración en el desarrollo folicular, disfunción ovulatoria, fertilización inadecuada, fagocitosis de los espermatozoides, implantación defectuosa, defectos de fase lútea, inhibición temprana del desarrollo del embrión, alteraciones inmunológicas⁵⁻¹⁴. A pesar de todas estas investigaciones en las últimas dos décadas, la percepción de los ginecólogos sobre el tema no ha cambiado.

Murphy *et al.*¹⁵ demostraron la presencia de implantes microscópicos de

endometriosis mediante microscopia electrónica en biopsias de peritoneo de pacientes con infertilidad inexplicada. Nisolle *et al.*¹⁶ describieron áreas de endometriosis en biopsias de especímenes de ligamentos útero sacros aparentemente normales en 6% de las pacientes que no presentaban endometriosis por laparoscopia.

Estos hallazgos generan preguntas en relación con la incidencia actual de la endometriosis y la significancia de las formas leves de la enfermedad. ¿Es la infertilidad inexplicada una forma de endometriosis leve no reconocida, o es la endometriosis leve tan común que es un hallazgo incidental en pacientes con infertilidad? Actualmente sigue el debate sobre si la endometriosis mínima y leve en realidad causa una disminución significativa de la fertilidad femenina¹⁷⁻²¹.

Por las controversias que rodean el tratamiento de la endometriosis mínima y leve, se han propuesto varias opciones de tratamiento para estas formas de la enfermedad asociada con inferti-

* Profesor Titular, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Jefe Servicio de Ginecología, Hospital Universitario del Valle, Cali.

lidad. Dentro de estas se incluye una vigilancia expectante, manejo médico, laparoscopia quirúrgica y técnicas de reproducción asistida. Los beneficios de estos tratamientos son aún controversiales.

HISTORIA NATURAL DE LA ENDOMETRIOSIS Y SU PAPEL EN LA INFERTILIDAD

La progresión natural de esta enfermedad está pobremente documentada, aunque se cree que es una enfermedad progresiva²². La relación causal entre infertilidad y las formas leves de endometriosis, especialmente en las mujeres sin daño estructural de los órganos pélvicos hace este tema importante.

Como no hay evidencia convincente de que las mujeres con las formas leves de la enfermedad tengan una disminución en la fertilidad o que el tratamiento de las formas leves de la enfermedad mejore las tasas de embarazo, ha hecho que los médicos se cuestionen seriamente la razón de tratar las formas leves de la enfermedad. Tales tratamientos podrían ser benéficos únicamente si los médicos intentan parar la progresión de la enfermedad a sus formas más severas.

Varias de las teorías sobre la fisiopatología de la enfermedad sustentan la idea de que la endometriosis es progresiva. Actualmente, muchos científicos creen que cuando los mecanismos normales de limpieza pélvica fallan, aparecen las lesiones sutiles de endometriosis²³. Estas fallas de los mecanismos naturales protectores de la pelvis permite explicar fácilmente por qué en algunas mujeres la endometriosis llega a ser progresiva y se encuentra que invade profundamente o se invagina dentro del tejido ovárico o rectal, mientras en otras sólo se presentan en forma de pequeñas manchas.

Aun que la progresión natural de la

endometriosis se comprende claramente, varios investigadores han sugerido que es una enfermedad progresiva basada en los resultados de investigaciones clínicas que evalúan los beneficios de tratamientos médicos o quirúrgicos. Inherente a estas investigaciones clínicas los controles no tratados permiten a los investigadores hacer algunos comentarios sobre la progresión natural de la endometriosis no tratada en un tiempo limitado.

Radwine^{24,25} fue uno de los primeros en presentar datos sugestivos de que la endometriosis era una enfermedad progresiva. El encontró que la endometriosis que se presentaba en forma de vesículas claras/pápulas estaba limitada al grupo de mujeres de edad joven (17 a 31 años); cuando la enfermedad se presenta en pápulas rojas está entre 16 y 43 años; las lesiones oscuras se presentaban entre 20 y 52 años. Basados en estos trabajos muchos ginecólogos piensan que las lesiones tempranas de la endometriosis aparecen como vesículas claras y las lesiones tardías como manchas negras.

Dmowski y Cohen²⁶ observaron que 15% de las pacientes con endometriosis tenían persistencia y ocasionalmente la enfermedad empeoraba a pesar del tratamiento médico. Mahmood y Templeton²⁷ observaron que 14% de las pacientes no tenían cambios en la enfermedad después del tratamiento con danazol; 8% no presentaron cambios después de tratamiento con cauterio bipolar y 9% no tenían cambio después de un período de observación sin tratamiento. Curiosamente, el estado de la endometriosis llega a ser más avanzada en algunas pacientes después de 9 a 18 meses observación o tratamiento; 33% de las mujeres tratadas con danazol, 22% tratadas con cauterio bipolar y 64% dejadas sin tratamiento presentaron empeoramiento de la enfermedad a la laparoscopia de segunda mirada a

pesar de la terapia. Este trabajo sustenta la idea de que la endometriosis es una enfermedad progresiva. Sin embargo, las pacientes en este estudio no fueron randomizadas. Las mujeres con la enfermedad más severa se asignaron a tratamiento médico. Adicionalmente, el tiempo de la laparoscopia de segunda mirada (9 a 18 meses) varió entre ellas, haciendo difícil la evaluación completa de los datos.

Una evidencia adicional que soporta la progresión de la enfermedad es la encontrada usando como modelo animal el baboon. D'Hooghe *et al.*²⁸ estudiaron la evolución espontánea de la endometriosis en baboons e informaron un aumento (82%) en el número de nuevas lesiones en la laparoscopia de segunda mirada. Muchas de las nuevas lesiones eran vesículas claras (67%) y limitadas al peritoneo (58%) descritas por los investigadores como leves.

Es importante una comprensión de la progresión natural de la endometriosis. A la fecha, los investigadores en este campo han sido incapaces de mostrar una luz sobre si el avance de la endometriosis visto en algunos estudios está confinado a la formación de algunos implantes peritoneales pequeños (vesículas claras) o si estas formas leves progresan a una enfermedad severa con formación de adherencias tubo-ováricas.

Muchos investigadores sostienen que la endometriosis mínima y leve representa estados de la enfermedad que son vistos en las formas severas, y esas diferencias pueden arrojar una luz de la progresión natural de la enfermedad¹⁷⁻²¹.

TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS MÍNIMA/LEVE

En el manejo de la paciente infértil con endometriosis, se consideran la

extensión de la enfermedad y las metas reproductivas para determinar la mejor opción. Los manejos terapéuticos son seleccionados con el objeto de restaurar la anatomía, corregir las alteraciones hormonales, o inmunológicas en la pelvis para futuros eventos reproductivos. Este enfoque centra su atención sobre el tratamiento de implantes preferiblemente, que a los problemas de subfertilidad, teniendo en cuenta que es una enfermedad progresiva. Cuando haya distorsión anatómica de la pelvis por una endometriosis moderada o severa, la cirugía se considera el tratamiento de elección. Si los implantes endometriósicos están presentes pero no causan una distorsión anatómica (p.e., endometriosis mínima/leve), la modalidad de tratamiento óptimo no es muy clara.

Varios enfoques se han categorizado para el manejo de la endometriosis mínima/leve asociada con la infertilidad, desde el no-tratamiento, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, combinaciones de tratamiento médico y quirúrgico. El enfoque del manejo de la paciente que consulta por dolor pélvico y se diagnóstica laparoscópicamente una endometriosis leve y no tiene interés reproductivo inmediato, lo ideal es realizar un tratamiento quirúrgico de sus implantes con láser de CO₂ y seguir con tratamiento médico hasta que decida tener una familia.

Tratamiento quirúrgico laparoscópico. Se han desarrollado técnicas avanzadas de laparoscopia quirúrgica con láser para realizar adhesiolisis y vaporización de implantes endometriósicos y los cirujanos láser son ahora capaces de remover con precisión la endometriosis de las estructuras reproductivas. Por lo menos hay tres ventajas de la laparoscopia láser sobre la laparoscopia quirúrgica convencional: destrucción precisa del tejido enfermo, mínimo sangrado y daño mínimo al

tejido adyacente normal. La reacción del tejido y la formación postoperatoria de adherencias se ha demostrado que es menor que con los métodos convencionales²⁹. La mejor elección de tratamiento de la endometriosis peritoneal es la hidrodissección y el uso del láser de CO₂ en alto poder con altas tasas de embarazo en el postoperatorio^{30,31}.

Implantes peritoneales endometriósicos. En general se utiliza de 40 a 60 vatios. La parte gruesa del implante endometriótico se trata mejor usando el láser en forma continua. Si la lesión está sobre una estructura vital como es el uréter, la vejiga urinaria, el colon o los grandes vasos sanguíneos, se inyecta retroperitonealmente dextrosa en agua (dissección acuosa o protección acuosa) permitiendo realizar una vaporización segura de la lesión. La duración del disparo debe producir 100-200 m de profundidad de la vaporización.

Después de que la lesión endometriosa ha sido vaporizada, se identifica la grasa retroperitoneal y la apariencia de burbuja confirma la vaporización completa. La absorción del láser de CO₂ por agua contenida en la grasa del tejido graso después de la vaporización completa, previene una mayor penetración del rayo. La laparoscopia quirúrgica con láser de CO₂ ofrece varias ventajas sobre el cauterio. Con el láser de CO₂ el laparoscopista es capaz de controlar los procesos de vaporización porque está viendo tridimensionalmente los bordes de la lesión.

Tratamiento médico. Se utilizan medicaciones con hormonas, entre las que se incluye contraceptivos orales, progestinas a altas dosis, danazol y agonistas de la GnRH. La administración de estos medicamentos produce una interrupción del patrón cíclico de estimulación y sangrado e induce atrofia endometrial de los implantes. La meta final es disminuir o prevenir el dolor y la respuesta inflamatoria que

puede resultar en fibrosis y formación de adherencias. Dependiendo del medicamento utilizado, las pacientes pueden experimentar efectos secundarios en algún grado. Los tratamientos con análogos de la GnRH y danazol se asocian con altos costos en comparación con una laparoscopia quirúrgica para el tratamiento de la enfermedad mínima o leve. Un período de contracepción es producido como consecuencia de la terapia médica. Para pacientes mayores con infertilidad, la pérdida de hasta 6 meses esperando para concebir puede disminuirle la posibilidad de éxito.

RESULTADOS DE EMBARAZOS

No tratamiento. El manejo expectante después del diagnóstico de endometriosis mínima o leve se ha informado en numerosos estudios³⁶⁻⁴⁷, con una tasa promedio de embarazo de 45%, con una tasa de fecundidad mensual de 6.8%.

Tratamiento quirúrgico. Se puede esperar una tasa de embarazo de 65% entre el primer y segundo año después del tratamiento quirúrgico como terapia para endometriosis. En estudios de meta-análisis en los que se compara tratamiento quirúrgico con tratamiento no quirúrgico de la endometriosis asociada con infertilidad, se observó una superioridad con el manejo quirúrgico, con una tasa cruda de embarazo estimada en ser de 38% más alta que para el manejo no quirúrgico⁴⁷. El meta-análisis comparando laparoscopia y laparotomía separadamente con tratamiento no quirúrgico también mostró evidencia que favorece el manejo quirúrgico⁴⁷. Estos meta-análisis, sin embargo, incluyeron estudios de todos los estados de endometriosis. Para endometriosis mínima o leve se observaron tasas similares después de tratamiento expectante o quirúrgico⁴⁸⁻⁵⁰. Después de tratamiento quirúrgico para endometriosis leve o mínima, la tasa promedio

de embarazo informada por varios estudios fue aproximadamente de 58%^{39,41,48,51,52-54}. Aunque parece que el tratamiento quirúrgico es efectivo en la endometriosis en comparación con el manejo expectante, no se han encontrado diferencias obvias cuando se calculan tasas mensuales de fecundidad^{45,50}. Sin embargo, la variable tiempo de seguimiento es una de las razones que se debe tener en cuenta para las diferencias vistas en las tasas de embarazo. Por tanto, ha sido difícil demostrar la eficacia de la cirugía para el tratamiento de la endometriosis mínima o leve.

Sin embargo, hay datos que soportan la superioridad del tratamiento quirúrgico en pacientes con endometriosis mínima y leve. En un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, controlado, randomizado⁵⁵, se encontró que el tratamiento quirúrgico por laparoscopia resultó en una tasa de embarazo significativamente alta después de 9 meses de tratamiento en comparación con el manejo expectante (37.5% vs. 22.5%). Este es el primer estudio grande, bien diseñado que da la primera evidencia convincente que la intervención quirúrgica puede ser benéfica en el manejo de la endometriosis mínima o leve asociada con infertilidad.

El tratamiento laparoscópico de la endometriosis mínima y leve se realiza con frecuencia por la facilidad con que se puede llevar a cabo durante la laparoscopia diagnóstica. Los estudios no demuestran ningún detrimento en los resultados de embarazo después de la cirugía. Sin embargo, la remoción u oblación de los implantes endometrióticos en pacientes con enfermedad mínima o leve puede potencialmente aumentar los riesgos de formación de adherencias postquirúrgicas. La decisión para tratar se basa en la localización y naturaleza de la lesión, o si los síntomas de dolor están presentes, y en el potencial de que la enfermedad lle-

gue a ser más avanzada. El riesgo de la formación de nuevas adherencias se puede minimizar si se siguen los principios de la microcirugía.

Tratamiento médico. Después de la introducción del enfoque para el tratamiento médico de la endometriosis, se realizaron estudios conducentes para determinar la eficacia de tratar pacientes infértiles con endometriosis leve. Varios de estos estudios fueron controlados y se utilizó progestinas³⁵, danazol^{35,46,56}, gestrinona⁴¹ y agonistas de la GnRH^{57,58} y no demostraron un mejoramiento en la endometriosis asociada con infertilidad. De estos datos y la observación que las lesiones de endometriosis persisten a pesar del tratamiento médico, dan una evidencia muy fuerte de la ineficacia del enfoque del tratamiento médico para la endometriosis asociada con infertilidad^{59,60-61}.

Tratamientos alternativos. El enfoque quirúrgico o médico de la endometriosis mínima o leve intenta eliminar o reducir los implantes para mejorar las tasas de embarazo. En ausencia de distorsión anatómica, un posible enfoque son los tratamientos que mejoran la fecundidad sin atender los implantes endometrióticos.

Se ha utilizado con éxito la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con endometriosis para mejorar la fecundidad por ciclo⁶²⁻⁶⁵. Este enfoque evita la pérdida de tiempo con el tratamiento médico y el riesgo de formación de adherencias de la cirugía.

La inducción de la ovulación con inseminación intrauterina puede mejorar el momento de la ovulación, corregir disfunciones ovulatorias sutiles, superar los problemas de transporte del espermatozoide y elevar las posibilidades de superar un medio pélvico tóxico.

Un enfoque más acertado es el uso de técnicas de reproducción asistida como fertilización *in vitro* (FIV), transferencia de gametos a la trompa de

Falopio (GIFT), transferencia de cigotes a la trompa de Falopio. Estas tecnologías en general, resultan en un aumento en la tasa de fecundidad mensual, en comparación con la hiperestimulación ovárica controlada sola (13.1%)⁶⁵. Los resultados de la Red Latinoamericana para la Reproducción Asistida mostraron una tasa de 27% por aspiración para FIV, 36.1% para GIFT y 27.5% para ZIFT⁶⁶.

Cuando los resultados son evaluados de acuerdo con el diagnóstico, las pacientes con endometriosis tratadas con FIV, parecen tener tasas de embarazo bajas en comparación con las pacientes con factor tubárico como causa de infertilidad^{67,68}. La evaluación de los resultados en pacientes con endometriosis de acuerdo con el estado de la enfermedad no muestra ninguna diferencia significativa en las tasas de embarazo pero sí en las tasas de fertilidad⁶⁷⁻⁷⁰. Así, la endometriosis no parece tener un efecto negativo significativo en los resultados de FIV. La forma en que el FIV supera los efectos adversos sospechados de la endometriosis mínima o leve en la fertilidad son desconocidos en contraste con la distorsión anatómica que produce la endometriosis severa. Con respecto al GIFT, algunos estudios muestran una disminución en las tasas de embarazo si la endometriosis esta presente⁷¹, otros estudios muestran que no hay disminución en la tasa de embarazo⁷².

Debido al gran esfuerzo financiero, al compromiso emocional, físico y de tiempo que involucra el FIV, el manejo expectante con o sin hiperestimulación ovárica controlado con inseminación intrauterina es un enfoque inicial que con frecuencia se utiliza en casos de endometriosis leve. En las mujeres de edad avanzada, no obstante, la mejor opción es un tratamiento con uno de los diferentes procedimientos de reproducción asistida, en casos seleccionados.

SUMMARY

Treatment of minimal/mild endometriosis, primary by surgical means, has been a widely used adjunct in therapy for endometriosis associated infertility. Unfortunately, current knowledge of the relationship between infertility and minimal/mild endometriosis is inconclusive. The development of a scoring system correlating endometriosis with the severity of reproductive dysfunction would be a significant contribution to infertility research. Given the lack of prospective, randomized, controlled studies, it has been difficult to make firm conclusion regarding the best treatment approach for patients with minimal/mild endometriosis and infertility. All of the evidence regarding medical treatment has shown that approach to endometriosis-associated infertility is ineffective and should not be used. The recent data collected are the strongest evidence to date that higher pregnancy rates occur following surgical ablation, which generally is the treatment of choice for most patients. Another reasonable option for treatment is clomiphene citrate or gonadotropin ovulation induction or one of the assisted reproductive technologies. These treatments may be employed as a primary option or following the failure of expectant management or surgery. As always, proper patient selection is a prerequisite for the successful outcome of any given treatment.

Key word: Minimal/mild endometriosis. Infertility. Treatment.

REFERENCIAS

- Vercelliny P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli S, Candiani G. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 1198-2003.
- Luciano AA, Lowney J, Jacobs SL. Endoscopic treatment of endometriosis associated infertility: therapeutic, economic and social benefits. *J Reprod Med* 1992; 37: 573-576.
- Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 791-798.
- Haney A, Muscato J, Weinberg J. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 696-702.
- Damewood MD, Hesla JS, Schlaff WD, et al. Effect of serum from patients with minimal to mild endometriosis on mouse embryo development *in vitro*. *Fertil Steril* 1990; 54: 917-923.
- Drake TS, Metz SA, Grunert GM, et al. Peritoneal fluid volume in endometriosis. *Fertil Steril* 1980; 34: 280-285.
- Fakih H, Baggett B, Holtz G, et al. Interleukin-1: A possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 213-218.
- Gilmore SM, Aksel S, Hoff C, et al. *In vitro* lymphocyte activity in women with endometriosis an altered immune response? *Fertil Steril* 1992; 58: 1148-1153.
- Grant A. Additional sterility factors in endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 17: 514-519.
- Mahadevan MM, Trounson AO, Leeton JF. The relationship of tubal blockage, infertility of unknown cause, suspected male infertility, and endometriosis to successes of *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1983; 40: 755-761.
- Muscato JJ, Haney AL, Weinberg JB. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: A possible cause of infertility in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 503-508.
- Pittaway DE, Maxson W, Daniell J, et al. Luteal phase defects in infertility patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 712-717.
- Taketani Y, Kuo T-M, Mizumo M. Tumor necrosis factor inhibits the development of mouse embryos co-culture with oviducts: Possible relevance to infertility associated with endometriosis. *J Mamm Ov Res* 1991; 8: 175-181.
- Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AI, et al. *In vitro* fertilization for endometriosis. *Lancet* 1985; ii: 552-557.
- Murphy AA, Green WR, Bobbie D, et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1996; 46: 522-524.
- Nisolle M, Paundaveine B, Bourdon A. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 53: 509-512.
- Bergquist A. Is mild endometriosis a disease? *Hum Reprod* 1988; 9: 757-760.
- Bronsen IA. Is mild endometriosis a disease? *Hum Reprod* 1994; 9: 2206-2208.
- Evers JHL. Is mild endometriosis a disease? *Hum Reprod* 1994; 9: 2209-2211.
- Koninckx PR. Is mild endometriosis a disease? *Hum Reprod* 1994; 9: 2202-2205.
- Moen MH. Is mild endometriosis a disease? *Hum Reprod* 1995; 10: 8-10.
- Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of symptomatic endometriosis: Does it benefit infertile women? *BMJ* 1987; 294: 1117-1119.
- Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, et al. Association of endometriosis and spontaneous abortion: Effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986; 45: 18-22.
- Redwine DB. Age-related evolution on color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062-1063.
- Redwine DB. The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 1987; 47: 173-175.
- Dmowski WP, Cohen MR. Treatment of endometriosis with an antigonadotropin, danazol, a laparoscopic and histological evaluation. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 147-154.
- Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 965-970.
- D'Hooghe TM, Bambra CS, Isahaka M, et al. Evolution of spontaneous endometriosis in the baboon over a 12-month period. *Fertil Steril* 1992; 58: 409-412.
- Donnez J, Fernández C, Willems T, et al. Experimental ovarian CO₂ laser surgery. *En: Donnez J editor. CO₂ laser intraepithelial neoplasia and in infertility*. Leuven: Nauwelaerts Printing; 1987. p. 25-32.
- Nezhat C, Crowgey SR, Garrinson CP. Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy. *Fertil Steril* 1986; 45: 778-783.
- Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. CO₂ laser laparoscopy in infertile women with adnexal adhesions and women with tubal occlusion. *J Gynecol Surg* 1989; 5: 47-53.
- Donnez J. CO₂ laser laparoscopy in infertile women with adhesions or endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 390-394.
- Donnez J, Nisolle M. Laparoscopic management of large ovarian endometrial cyst: Use of fibrin sealant. *J Gynecol Surg* 1991; 7: 163-167.
- Nezhat C, Nezhat F, Silfen SL. Video laparoscopy: the CO₂ laser for advanced operative laparoscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 585-604.
- Badawy SZA, El Bakry MM, Samuel F, et al. Cumulative pregnancy rates in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1988; 33: 757-761.
- Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, et al. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: A prospective randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179-184.
- García CD, David SS. Pelvic endometriosis: Infertility and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 740-744.
- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, et al.

- Comparison of different modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40-45.
39. Inoue M, Kobayashi Y, Honda I, *et al.* The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 278-283.
 40. Olive DL, Sthos GF, Metzger DA, *et al.* Expectant management and hydrotubation in the treatment of endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1985; 44: 351-356.
 41. Paulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis: Comparison of treatment modalities for infertile couples. *J Reprod Med* 1991; 36: 151-155.
 42. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, *et al.* Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 22-26.
 43. Rodríguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, *et al.* Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522-527.
 44. Schenken RS, Malinak LR. Conservative surgery versus expectant management for the infertile patients with mild endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 37: 183-188.
 45. Seibel MM, Berger MJ, Weinstein FG, *et al.* The effectiveness of danazol on subsequent fertility in minimal endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 38: 534-539.
 46. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of symptomatic endometriosis: Does it benefit infertile women? *BMJ* 1987; 294: 1117-1122.
 47. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, *et al.* Surgical treatment of endometriosis-associated fertility: Metanalysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488-1493.
 48. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, *et al.* Laparoscopic endometriosis treatment: Is better? *Fertil Steril* 1993; 59: 35-39.
 49. Arumugan K, Urquhart R. Efficacy of laparoscopic electrocoagulation in infertile patients with minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 1488-1494.
 50. Olive DL, Lee KL. Analices of sequential treatment protocol for endometriosis associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 613-618.
 51. Buttram VC. Conservative surgery for endometriosis in the infertile female: A study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil Steril* 1979; 31: 117-183.
 52. Gordts S, Boeckx W, Brosens IA. Microsurgery of endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1984; 42: 520-525.
 53. Rantala ML, Kahanpaa KV, Koskimies AI, *et al.* Fertility prognosis after surgical treatment of pelvic endometriosis. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1983; 62: 11-16.
 54. Schenken RS, Malinak LR. Reoperation after initial treatment of endometriosis with conservative surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 416-421.
 55. Maheux R, Marcoux S, Berube S, and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Surgical laparoscopy in infertile women with minimal/mild endometriosis: A randomized controlled trial.* Abstract presented at the Vth World Congress on Endometriosis, October 21-24, 1996, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
 56. Buttram VC, Belue JB, Reiter R. Interim report of a study of danazol for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 37: 478-483.
 57. Fedele L, Parazzini F, Radici E, *et al.* Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1345-1351.
 58. Redwine DB. Treatment of endometriosis-associated pain. *Infertile Reprod Med Clin North Am* 1992; 3: 683-693.
 59. Candini GB, Vercellini P, Fedele L, *et al.* Medical treatment of mild endometriosis in infertile women: Analysis of a failure. *Hum Reprod* 1990; 5: 901-906.
 60. Fedele L, Vercellini P, Viezzoli T, *et al.* Second look laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Int J Fertil* 1988; 33: 237-242.
 61. Nisolle PM, Casanas-Roux F, Donnez L. Histological study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988; 49: 423-428.
 62. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, *et al.* 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.
 63. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyper stimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457-462.
 64. Hurst BS, Tjaden BL, Kimball A, *et al.* Superovulation with or without intrauterine insemination for the treatment of infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 237-242.
 65. Kaplan CR, Olive DL, Sabella V, *et al.* Gamete intrafallopian transfer vs. super ovulation with intrauterine insemination for the treatment of infertility. *In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 298-303.
 66. Saavedra SJ. Cirugía tubárica frente a reproducción asistida. *Rev Colomb Ginecol Obstet* 2002; 53: 185-200.
 67. Arici A, Oral E, Bukulmez O, *et al.* The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607.
 68. Simon C, Gutiérrez A, Vidal A, *et al.* Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: Results from *in vitro* fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-729.
 69. Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, *et al.* The effect of endometriosis, its stage and activity, and of auto antibodies on *in vitro* fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995; 63: 555-560.
 70. Olivennes F, Feldeberg D, Liu HC, *et al.* Endometriosis: A stage-by-stage analysis the role *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 392-387.
 71. Guzick DS, Yao YAS, Berga SL, *et al.* Endometriosis impairs the efficacy of gamete intrafallopian transfer: Results of a case control study. *Fertil Steril* 1994; 62: 1186-1192.
 72. Surrey MW, Hill DL. Treatment of endometriosis by carbon dioxide laser during gamete-intrafallopian transfer. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 440-446.