

Endometriosis y esterilidad

Endometriosis and infertility

Diago VJ, Pay AV, Coloma F, Costa S, Abad A, Lopez-Olmos J, Gilabert J*.

*Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Resumen

Se realiza una revisión sobre los mecanismos de acción de cómo influye la endometriosis en la esterilidad y sobre los fundamentos del tratamiento quirúrgico más idóneo. Se concluye que la endometriosis debe ser siempre tratada quirúrgicamente independientemente del estadio en que se encuentre y que el tratamiento solo médico, aporta peores resultados sobre criterios de reproducción a medio y largo plazo.

Palabras clave: Endometriosis. Tratamiento quirúrgico. Cirugía laparoscópica. Esterilidad.

SUMMARY

The action mechanisms are checked to find out the effect of the endometriosis on sterility and the bases of the most appropriate surgical treatment. The conclusion is that the endometriosis must always be treated surgically regardless of the stage it is at, and that medical treatment on its own produces worse results in terms of reproduction in the medium and long term.

Key words: Endometriosis. Surgical treatment. Laparoscopic surgery. Sterility.

Correspondencia: Juan Gilabert
Servicio de Ginecología
Hospital Arnau de Vilanova
C/ San Clemente, 12
46015 Valencia

INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción anatómo-patológica por Rokitansky en 1960 (1), la endometriosis continúa siendo el enigma ginecológico por excelencia, que nos inunda las publicaciones médicas (más de 600 artículos en una búsqueda de Medline desde Enero de 1999).

Su definición continúa siendo histológica: presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad endometrial y muscular uterina. Con esto se excluye a la adenomiosis, ya que presenta una patogenia y sintomatología totalmente distintas (2).

La endometriosis es una enfermedad encontrada exclusivamente en mujeres en edad reproductora, siendo rarísima su presencia antes de la menarquía y tras la menopausia (excepto THS). Típicamente tiene 3 formas de presentación: masas anexiales, dolor pélvico o infertilidad, que es el tema que nos ocupa.

Se ha estimado que el 25-50% de las mujeres infértiles tienen evidencia de endometriosis, y que el 30-50% de las mujeres con endometriosis son infértiles (3, 4).

Esta infertilidad es clara en los estadios III y IV por una deformidad anatómica de los órganos reproductores. Pero el problema aparece en los estadios I y II, donde se demuestra un estado de subfertilidad, con índice de fecundidad mensual de 0.02 a 0.1 (normalmente 0.15-0.20) cuando se deja evolucionar sin tratamiento (5-7). Así mismo, Berubé S et al (8) al comparar estas pacientes con las de infertilidad no explicada, no encuentran diferencias en la fecundidad. Todo este enigma hace que nos planteemos una serie de preguntas:

1.- ¿Cuál es la causa de esta subfertilidad?

Muchas son las hipótesis que se han valorado:

Factores endocrinos, tales como foliculogénesis deficiente (9), anovulación, síndrome de luteinización folicular (LUF) (10-13), defectos luteínicos e hiperprolactinemia (10, 14, 15).

Factores inmunológicos: aumento del volumen del líquido peritoneal, aumento del número y actividad de los macrófagos peritoneales (16, 17), así como de las prostaglandinas y citocinas (18-20). Esto tendría efectos sobre el espermatozoide, el ovocito, la fecundación y las fases iniciales del desarrollo embrionario.

Factores implantatorios, con reducción de la receptividad endometrial (disminución de la expresión de integrinas) (21) y aumento de los abortos preclínicos por el componente de desequilibrio de prosta-

glandinas y citocinas asociado a la presencia de endometrio ectópico (22). Sin embargo otros autores (23), no encuentran este aumento de abortos relacionado con la endometriosis.

El LUF tiene una mayor incidencia en las mujeres con endometriosis frente a otras mujeres fértiles o infértiles sin endometriosis. Así mismo, se ha demostrado una reducción del periodo entre el pico de LH con respecto a la próxima menstruación, y una ausencia del aumento de las concentraciones de progesterona el día siguiente del pico de LH. No hay acuerdo en si la endometriosis es la causa del LUF o este es el responsable de la endometriosis debido a los bajos niveles de progesterona en la actividad peritoneal, permitiendo de esa forma el implante de células endometriales.

Es cierto, a veces, que muchos casos de endometriosis Estadio I/II representan sólo una forma temporal de un proceso que terminará resolviéndose por citólisis de las células endometriales recientemente implantadas, la mujer queda embarazada y el problema se olvida. Pero en otros casos quizás debido a una predisposición genética y alteraciones inmunológicas, las endometriosis progresan a lesiones infiltrantes, nodulares o quísticas, dando estadios más severos (24). En estas pacientes con endometriosis existe un aumento de la embriotoxicidad en el suero y líquido peritoneal, también relacionado con mayores niveles de IL-6 e IL-8 y de células NK.

En el endometrio *eutócico*, la expresión de la proteína endometrial integrina beta-3 está suprimida en la mitad de la fase lútea, especialmente en estadios cruzados, esto produce una dificultad en la implantación.

El uso de las técnicas de reproducción asistida (FIV) ha aportado más datos respecto a una peor calidad ovocitaria y embrionaria:

- Demostración de una esteroidogénesis deficiente en el comportamiento folicular de las mujeres con endometriosis (26)
- Peor morfología embrionaria tras FIV en las pacientes estériles con endometriosis (27)
- Reducción de la tasa de división del cigoto (28)
- Menor índice de fertilización (29)

En contraste con lo antes referido, numerosos autores (31-34) encuentran tasas de fertilización similares a las observadas en esterilidades de origen tubárico.

2.- ¿Cuál es el tratamiento de la endometriosis en estas pacientes?

Los tratamientos medicamentosos de la endometriosis (medroxiprogesterona, danazol, gestrinona o análogos de la GnRH) sólo consiguen frenar transitoriamente la progresión de la enfermedad, pero estu-

dios recientes con grupos placebo control y de metaanálisis demuestran (35-37) que:

Ni en la eficacia sobre el control de los síntomas, ni en la reducción de la extensión de los implantes ni en la tasa de los embarazos obtenidos, hay ningún fármaco que sea superior a otro.

La supresión temporal de la ovulación es un método ineficaz para el tratamiento de la esterilidad asociada a la endometriosis y no es superior a la conducta expectante o a la administración de un placebo en los Estadios I/II de la enfermedad.

El tratamiento medicamentoso pre o postoperatorio como complemento de la cirugía no mejora los resultados reproductores aunque si la sintomatología clínica.

En la Tabla 1 analizamos lo expuesto en la literatura, sobre la comparación del tratamiento médico versus quirúrgico.

Aunque muchos autores (38) han estado a favor del tratamiento prequirúrgico con GnRH-a, con el fin de facilitar la cirugía al reducir la congestión, el edema y el tamaño de las lesiones, con el auge actual del tratamiento laparoscópico esta indicación esta siendo abandonada, ya que se dificulta la escisión de la cápsula del endometrioma que se encuentra más fibrosa-

da. El tratamiento post quirúrgico no esta justificado en los estadios I/II (39, 40); sin embargo, se justifica tras la cirugía de los endometriomas, ya que dejamos los ovarios abiertos y pueden quedar lesiones microscópicas que no hayan sido extirpadas.

El estudio multicéntrico canadiense (41) analiza el tratamiento quirúrgico laparoscópico (cauterización o laser) frente a la conducta expectante en el estadio I/II, indicando una tasa acumulativa en el grupo tratado de 30,7% frente a 17,7% del control; aunque hay algunas críticas respecto a la metodología del estudio, lo importante es la eficacia del tratamiento demostrada. En otro estudio de Tulandi y Al-Took (42), no se encuentran diferencias respecto al tratamiento excisional versus destructor local con electrocoagulación (53,5% de tasa de embarazos frente a 57,1%).

Está demostrado que el tratamiento quirúrgico aumenta la fecundidad con respecto al manejo expectante en los Estadios III/IV (43, 44). También parece ser que la cistectomía aumenta el número de embarazos con respecto al drenaje, 66,7% frente al 23,5% (45). En la Tabla 2 se analizan las distintas técnicas de tratamiento quirúrgico.

La elección de la vía quirúrgica (laparoscopia vs

Tabla 1

Tratamiento médico (TM) versus Tratamiento quirúrgico laparoscópico (TQ)

	FERTILIDAD	MEJORÍA CLÍNICA	
T.M. (I-IV)	↓	↑	Adamson, 94
T.Q. (I-II-III-IV)	↑	↑	Donnez, 94,98 Marcoux 97
T.M. previo T.Q. (III-IV)	↑	↑	Parazini, 94 Donnez, 98
T.Q + TM (III-IV)	↓	↑	Leroy, 98

↑ Resultados buenos ↓ Resultados malos
 ↑↑ Resultados muy buenos

Tabla 2

Resumen del tratamiento quirúrgico de la endometriosis

	FERTILIDAD	MEJORÍA CLÍNICA	RECIDIVA 1 año
Sólo punción	↓	↑	+++
Quistectomía	↑	↑	++
Punción -GnRH- Quistectomía, vaporiz	↑	↑	+
Laseroscopia CO2 (I-II)	↑	↓	++
Laseroscopia CO2 (III-IV)	↑	↑↑	+

↑ Resultados buenos ↓ Resultados malos
 ↑↑ Resultados muy buenos

laparotomía) dependerá de la experiencia del cirujano, ya que los resultados globales (fertilidad, recurrencia), son equiparables (Tabla 3) (46,47). Sin embargo la pérdida de sangre intraoperatoria, los días de estancia hospitalarios y el tiempo de recuperación de las pacientes, son significativamente menores con la cirugía laparoscópica (48). Respecto al uso laparoscópico del laser de CO₂ que parece mejorar los resultados de la cirugía (49), será tema de discusión en otro apartado de la revista.

Tabla 3

*Tratamiento laparoscópico versus laparotómico
(% gestaciones)*

Endometriosis III, IV	Laparoscopia	Laparotomía
- Adamson (92)	44%	47%
- Bateman (94)	42,8%	46,6%

Las perspectivas de futuro van encaminadas al tratamiento de los aspectos inmunológicos de la endometriosis, orientándose hacia el empleo de inmunomodulación para tratar la esterilidad (corticoides), y en los estadios III/IV se orientarán hacia el aumento o estimulación de la citotoxicidad de macrófagos y de células NK, junto a la supresión temporal de la actividad endometrial o su reducción quirúrgica, para curar y así erradicar la endometriosis (24). Recientemente un ensayo clínico aleatorizado de pentoxifilina (inmunomodulador) versus placebo en pacientes estériles con endometriosis estadio I/II, presenta una tasa de gestaciones tras 12 meses del 31% en el grupo tratado frente al 18,5% del no tratado, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas dado el pequeño tamaño de la muestra (50).

3.- ¿Cuál es el tratamiento de la esterilidad de estas pacientes?

En nuestra opinión, la conducta terapéutica ante la paciente estéril deberá de ser individualizada, por los siguientes motivos:

- Dado que la laparoscopia es el método ideal de diagnóstico de la endometriosis en la paciente estéril, la cirugía perlaparoscópica debe realizarse una vez diagnosticadas las lesiones, procurando la menor destrucción posible de tejido funcional ovárico (cirugía conservadora al máximo, usando indistintamente la electrocirugía o el laser CO₂).

- Deberá procederse a la exéresis de los quistes endometriósicos en la paciente estéril (aunque sea asintomática), para conseguir una función ovárica más fisiológica.
- De asociarse cualquier factor masculino (astenozoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia), se deberán utilizar técnicas de reproducción asistida para minimizar los tiempos de espera hasta el embarazo. La técnica menos agresiva sería la inseminación intrauterina con inducción de la ovulación con gonadotrofinas (51)
- En los casos muy severos con grave distorsión anatómica (estadios III/IV) o con cirugía ovárica repetida previa, la fecundación in vitro (FIV) será recomendada como primera elección.
- La donación ovocitaria debe considerarse como una alternativa válida si la fecundación in vitro repetida consigue un escaso número de ovocitos y/o malas calidades embrionarias de forma reiterada (33).

Los resultados de la FIV respecto a la tasa de embarazos son similares a las pacientes con factor tubárico o estériles de causa desconocida, independientemente del grado de endometriosis (29-32, 52); este hecho ha sido desmentido por otros autores, que señalan un menor índice de gestación, sobre todo en los estadios III/IV (53, 54). Parece ser que el tratamiento previo al FIV de análogos de la GnRH durante 6 meses, en los estadios III/IV aumenta la tasa de embarazo (55-57).

La FIV constituye un buen recurso terapéutico para las pacientes estériles con endometriosis; sin embargo, hay que tener en cuenta que es un procedimiento terapéutico complejo y caro, en comparación con otros tratamientos de la esterilidad. Por ello, sus indicaciones deben ser las estrictamente necesarias, ya que un estudio reciente demuestra que el índice acumulativo de embarazos a los 36 meses de la laparoscopia diagnóstica de endometriosis en las pacientes sometidas a FIV, dentro de los 6 meses tras la laparoscopia sólo fue superior a la tasa de gestaciones obtenida en el grupo de mujeres con pauta expectante (58)

CONSIDERACIONES FINALES

- 1.- La endometriosis sigue siendo una enfermedad enigmática, que parece debida a una predisposición genética; alteraciones inmunológicas, a una alterada agresión celular.
- 2.- Aún hay que esforzarse más en la investigación de los tratamientos, ya que ni el médico ni el

quirúrgico resuelven el problema. Esperemos que los nuevos fármacos inmunomoduladores que vayan apareciendo aporten alguna solución del problema.

3.- La cirugía continua siendo la mejor arma de que disponemos, no habiendo diferencias en los estadios avanzados de la enfermedad con respecto a la vía (laparoscópica vs laparotomía) y respecto a resultados finales; aunque la cirugía laparoscópica gracias a su menor invasividad y mayor magnificación del campo quirúrgico permite un tratamiento eficaz y reiterado en caso de recurrencia, siendo el procedimiento con mejor aceptación por parte de las pacientes (la mayoría jóvenes). En general y a medida que se adquiere más experiencia y se dispone de material más específico, se consigue mediante la cirugía laparoscópica una mejor restitución de la anatomía genital femenina.

4.- Los tratamientos de la esterilidad de las pacientes endometriósicas son empíricos (inducción de la ovulación, IAC y FIV) y hay que saber usarlos con criterios bien establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rokitansky C.:** Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus und ovarilsarcomen Z Gesellschaft Aeste Wien, 37: 577-93, 1860
2. **Olive D, Barrie L.:** Endometriosis N Engl J Med, 328: 1759-69, 1993
3. **Mahmood TA, Templeton A.:** Pathophysiology of mild endometriosis: review of literature. Hum Reprod, 5: 765-84, 1990
4. **Christman GM, Halme JK.:** Pathophysiology of endometriosis associated symptoms. Infertil Reprod Clin N Am, 3: 551-64, 1992
5. **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, 166: 1345-50, 1992
6. **Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito A.:** Does minimal endometriosis reduce fecundity? Fertil Steril, 50: 522-4, 1988
7. **Seibel MM, Berger MJ, Weinstein FG et al.:** The effectiveness of danazol on subsequent fertility in minimal endometriosis. Fertil Steril, 38: 534-7, 1982
8. **Berubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R.:** Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis, 69: 1034-41, 1998
9. **Doody MC, Rossavik IK, Gibbons WE.:** Woman with endometriosis have significantly abnormal ultrasonographic follicular growth parameters. Fertil Steril, 46 (Suppl): 91, 1986
10. **Brosens IA, Koninckx PR, Corvellyn PA.:** A study of plasma progesterone, oestradiol 17 Beta, prolactin and Lh levels and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. Br J Obstet Gynaecol, 85: 246-50, 1978
11. **Koninckx PR, I de P, Vandenbrouche W, Brosens IA.:** New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility J Reprod Med, 24: 257-6, 1980.
12. **Lesorgen PR, Wu CH, Green PJ, Gocial B, Lerner L.:** Peritoneal fluid and serum steroids in infertility patients. Fertil Steril, 42: 237-42, 1984
13. **Marik J, Hulka J.:** Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. Fertil Steril, 29: 270-4, 1978
14. **Muse KN, Wilson EA.:** How does mild endometriosis cause infertility. Fertil Steril, 38: 145-50, 1982
15. **Radwanska E, Henig I, Rana N, Dmowsky WP.:** Nocturnal prolactin levels in infertile women with and without endometriosis. Presented at Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March, Abstract p. 109, 1985
16. **Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB.:** Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. Fertil Steril, 35: 696-702, 1981
17. **Halme J, Becker S, Haskill S.:** Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 156: 783-7, 1987
18. **Fakih H, Baygett B, Holtz G et al.:** Interleukin-1: A possible role in the fertility associated with endometriosis Fertil Steril, 47: 213-7, 1987
19. **Tsuda T, Harada T, Iwada T et al.:** Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. Fertil Steril, 73: 205-11, 2000
20. **Harada T, Yoshioka H, Yoshida S et al.:** Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis Am J Obstet Gynecol, 176: 593-7, 1997
21. **Lassey BA, Castlebaum AJ, Sawin SW et al.:** Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab, 79: 643-7, 1994
22. **Groll M.:** Endometriosis and spontaneous abortion. Fertil Steril, 41: 933-5, 1984
23. **Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Tena G et al.:** Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. Eur J Obstet Gynecol, 77:101-5, 1998.
24. **Acien P, Quereda F, Gomez-Torres MJ, Gutierrez M, Campos A.:** Endometriosis: actualización Rev Gin Obst, 1: 3-16, 1999
25. **Peñarrubia J, Balasch J, Puerto B et al.:** Características del desarrollo folicular y resultados de la fecundación in vitro en ciclo no estimulado en la endometriosis. Prog Obstet Ginecol, 36: 461-5, 1993

26. **Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA et al.:** Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 426-9, 1996
27. **Brizek C, Schlaff S, Pellegrini VA et al.:** Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis- an association with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 12: 106-112, 1995
28. **Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A et al.:** Exploring the mechanism of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod*, 10 (Supl 2): 91-7, 1995
29. **Wardle PG, McLaughlin EA, McDermont A et al.:** Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet*, 2: 236-9, 1985
30. **Mills MS, Eddowes HA, Cahill DJ et al.:** A prospective controlled study of un vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer and intrauterine insemination combined with superovulation. *Hum Reprod*, 7: 490-4, 1992
31. **Dumonski WP, Roua N, Michalowska J et al.:** The effect of endometriosis ist stage and activity, end of antibodies on in vitro fertilization and embryo transfer succes rate. *Fertil Steril*, 63: 555-62, 1995
32. **Geber S, Paraschos T, Atkinson G et al.:** Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod*, 10: 1507-11, 1995
33. **Simon C, Gutierrez A, Vidal A et al.:** Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*, 9: 725-9, 1994
34. **Balasz J.:** Tratamiento actual de la esterilidad asociada a la endometriosis. *Clin Invest Gin Obst*, 25: 144-150, 1998
35. **Adamson GD, Pasta D.:** Surgical treatment of endometriosis – associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obst Gynecol*, 171: 1488-505., 1994
36. **Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA.:** A quantitative overview of controlled trials in endometriosis – associated infertility. *Fertil Steril*, 59: 963-70, 1993
37. **Lessey BA.:** Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril*, 73: 1089-96, 2000
38. **Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S.:** The impact of preoperative ganadotropin-realisig hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril*, 65: 1235-7, 1996
39. **Daniell JF, Christianson C.:** Combined laparoscopic surgery and danazol therapy for pelvic endometriosis *Fertil Steril*, 35: 521-5, 1981
40. **Chong AP, Koene ME, Thornton NL.:** Comparison of three modes of treatment for infertility patients with minimal pelvic endometriosis. *Fertil Steril*, 53: 40-, 1990.
41. **Marcoux S, Maheux R, Berubé S.:** Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med*, 337: 217-22, 1997
42. **Tulandi T, Al-Took S.:** Reproductive outcome after treatment of mild endometriosis with laparoscopic excision and electrocoagulation. *Fertil Steril*, 69: 229-3, 1998.
43. **Olive DL, Lee KL.:** Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis – associated infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 613-8, 1986
44. **Telimaa S.:** Danazol and medroxyprogesterone acetate ineffications in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril*, 50: 872-6, 1988.
45. **Beretta P, Franchi M, Ghezzi F et al.:** Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril*, 70: 1176-80, 1998
46. **Bateman BG, Kolp LA, Mills S.:** Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril*, 62: 690-5, 1994
47. **Catalano GF, Marana R, Caruana P, Muzzi L, Mauanso S.:** Laparoscopy versus microsurgery by laparotomy for excision of ovarian cysts in patients with moderate or severe endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 3: 267-70, 1996
48. **Milingos S, Loutradis D, Kallipolitis G et al.:** Comparison of laparoscopic surgery with laparotomy for the treatment of extensive endometriosis with large endometrioma, *J Gynecol Surg*, 15: 131-6, 1999
49. **Sutton CJG, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw N.:** Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 4: 319-23, 1997
50. **Balasz J, Creus M, Fábregues F et al.:** Pentoxifyline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod*, 12: 2046-50, 1997
51. **Neyro JL, Moreno J.:** Inseminación artificial conyugal intrauterina: una técnica de reproducción asistida muy en boga. *Rep Horm Gin*, 2: 4-7, 1994
52. **Oliviennes F, Feldberg D, Liu HC et al.:** Endometriosis: a stage-by-stage analysis- the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 64: 392-9, 1995.
53. **Chillik CF, Acosta AA, García JE et a.:** The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril*, 44: 56-61, 1985
54. **Matson PL, Yovich JL.:** The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 46: 432-4, 1986
55. **Dicker D, Goldman JA, Levy T et al.:** The impact of long-term gonadotropin-relaig hormone treatment on

preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 57: 597-600, 1992

56. **Marcus SF, Edwards RG.:** High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 171: 812-17, 1994
57. **Damario MA, Moy F, Moomjy M et al.:** Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril*, 68: 1004-10, 1997
58. **Kodama H, Fukuda J, Karube H et al.:** Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 66: 974-9, 1996
59. **Gilabert J.:** Conceptos médico-quirúrgicos en el tratamiento de la endometriosis, 22-3 International Symposium Endometriosis, 99. Edt:Acción médica. Barcelona 1999.
60. **Donnez J, Nisolle M.:** Laser operative laparoscopy and hysteroscopy. Pathenon publishing group Ltd. New York, London, 1994.
61. **Parazzini F.:** Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Group Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. *HumReprod* 14;5 1332-4, 1999.
62. **Audebert A, Descamps P, Marte H, Ory Lavolle L, Bailleul F, Hamamah S.:** Pre or post operative treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 79:2 145-8 .1998.
63. **Neis KJ, Brander P.:** Endoscopic surgical techniques for peritoneal disease. Vaporization, coagulation, resection, ablation. GES.2. Endometriosis 2000. 7th Bienal World Congress. London -May-2000

Columna Effik progefik

EFFIK

PROGEFIK