

ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

Contenido

1. Introducción
2. Etiopatogenia
3. Diagnóstico
4. Objetivos del tratamiento
5. Perspectiva actual
6. Bibliografía

1. Introducción

La endometriosis, una de las enfermedades más comunes a las que se enfrenta el ginecólogo, se define como la presencia de estroma y glándulas endometriales en localizaciones ectópicas (fuera de la cavidad uterina). Se estima que afecta a 1-2 mujeres de cada 10 en edad reproductiva (1), llegando a ser tan elevado como el 50% de las mujeres con infertilidad y se estima que en todo el mundo existen 100 millones de mujeres con endometriosis (2), aunque se cree que puede ser mayor porque no todas las mujeres con endometriosis presentan síntomas.

2. Etiopatogenia:

Las principales teorías etiopatogenias de la endometriosis son: 1) Menstruación retrógrada; 2) trasplantes hemáticos, linfáticos o iatrogénicos; 3) Metaplasia celómica (3).

3. Diagnóstico:

Durante el ciclo menstrual, las hormonas estimulan al tejido endometrial, haciendo que crezca causando inflamación y la formación de tejido cicatricial lo que produce dolor (4). Las pacientes acuden por dolor, más frecuentemente dolor pélvico crónico, dolor menstrual (dismenorrea) o dolor durante o después de las relaciones sexuales (dispareunia), aunque existen otros síntomas menos comunes como fatiga, movimientos intestinales dolorosos durante la menstruación, dolor en la parte baja de la espalda también pueden presentarse al médico por problemas de subfertilidad o una combinación de estos problemas, sin embargo también se puede sospechar de la enfermedad al examen físico o con estudios de imágenes (5). Dismenorrea es el síntomas más comúnmente reportado, estudios lo fijan en el 62% de las pacientes, seguido de dolor pélvico crónico en el 57%, dispareunia profunda en el 55%, molestias intestinales cíclicas 48%, infertilidad 40% y dismenorrea incapacitante 28% (6).

La endometriosis se encuentra más frecuentemente en la región pélvica, es decir, en los ovarios, el útero y el intestino. En casos raros se puede encontrar en otras partes del cuerpo como el pulmón o el cerebro (7).

El diagnóstico clínico de endometriosis es difícil debido a que sus síntomas son comunes en otras causas de dolor pélvico (7). La sospecha diagnóstica de endometriosis se basa en la historia de la paciente, los síntomas y signos, y se corrobora por el examen físico, técnicas de imagen y finalmente se comprueba mediante histología de una biopsia tomada vía vaginal o de lesiones durante la laparoscopia. El reconocimiento solo visual de las lesiones, tiene muchos falsos positivos. Precisamente esa dificultad es uno de los factores que ocasiona un retraso en el diagnóstico y manejo de la endometriosis, llegando a describirse un retraso de 8.3 años (8).

Ultrasonografía es la herramienta de primera línea ante la sospecha de endometriosis. Permite la detección de quistes endometriósicos (endometriomas) y otros desórdenes tipo fibromas uterinos.

La ultrasonografía transvaginal ha mostrado alta sensibilidad (91%) y especificidad (98%) en el diagnóstico de endometriosis con componente rectal y afección de intestinal. (9) La nueva herramienta 3D requiere mayor experiencia y entrenamiento para su realización e interpretación. Se cuentan con pocos estudios en la actualidad que verifiquen su utilidad, sin embargo los resultados iniciales son esperanzadores.

No se ha demostrado la utilidad de pruebas de sangre, sin embargo existen pruebas que pueden ser de utilidad para monitoreo de la enfermedad y seguimiento terapéutico (10):

- i. CA-125: puede elevarse en la endometriosis pero no tiene valor diagnóstico ya que tiene una sensibilidad de 28% y una especificidad de 90%, puede ser útil para monitoreo de enfermedad y seguimiento terapéutico.
- ii. CA-19.9: tiene sensibilidad inferior al CA-125, pero puede ser útil para medir la severidad de la enfermedad.(11)
- iii. Interleucina-6: es más sensible y específica que el CA-125.(11)
- iv. Factor de Necrosis Tumoral- α : es más sensible y específico, pero su obtención es invasiva.(11)
- v. Urocortina plasmática: logra diferenciar endometriomas de otras masas ováricas benignas.(11)

La resonancia magnética no se recomienda de forma rutinaria para el diagnóstico de la endometriosis, es poco específica ya que se dificulta diferenciar las lesiones endometriósicas del tejido graso circundante, sin embargo, pudiera ser de utilidad al igual que otros estudios como colonoscopia, cistoscopia y ultrasonido rectal cuando se sospecha de endometriosis profunda o con compromiso de otros órganos.

b. Diagnóstico Diferencial:

- i. Dismenorrea:
 1. Miomatosis Uterina
 2. Adenomiosis

3. Estenosis cervical
 4. Infección
- ii. Dispareunia:
1. Causas gastrointestinales (constipación, intestino irritable)
 2. Infección vaginal o pélvica
 3. Causas urinarias (síndrome uretral, síndrome de vejiga dolorosa)
 4. Causas musculares (relajación pélvica, espasmo elevador)
 5. Congestión vascular pélvica
 6. Falta de lubricación
- iii. Dolor Pélvico Generalizado
1. Endometritis
 2. Neoplasias
 3. Torsión ovárica
 4. Enfermedad Pélvica Inflamatoria
 5. Causas no ginecológicas
 6. Adherencias pélvicas

Muchas mujeres que tienen endometriosis documentada presentan dolor durante el examen pélvico y durante el coito; sin embargo, los síntomas varían de mujer a mujer y pueden semejar otras enfermedades (12). La intensidad del dolor que presenta una mujer no siempre se relaciona con el tamaño o la extensión de los implantes endometriales (12). La Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción clasifica a la endometriosis según la extensión de las lesiones endometriósicas en cuatro grupos: estadio I para enfermedad mínima, estadio II para leve, estadio III para moderada y estadio IV para enfermedad severa (13). Algunas mujeres no tienen síntomas y descubren que tienen endometriosis después de una evaluación por infertilidad (7).

c. Laparoscopia:

Se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico de la endometriosis en la práctica clínica, con una sensibilidad de 97% y especificada de 77%, sin embargo hay variables a tomar en cuenta como por ejemplo costos, ser invasiva, que pueden dificultar su realización o limitar su uso y por supuesto no está exenta de complicaciones. Si bien hoy en día la laparoscopia diagnóstica se cataloga como un procedimiento menor, se ha descrito un riesgo de 8.9% de complicaciones en procedimientos menores o mayores de este tipo. (14) Al realizarla se debe documentar el tipo, localización y extensión de todas las lesiones y adherencias. Son indicaciones de laparoscopia un examen clínico anormal, tratamiento médico fallido y sospecha de otras lesiones o involucramiento de otros órganos, que requieran su manejo, lo cual permitirá eliminar el error diagnóstico, confirmar por histopatología y realizar el manejo quirúrgico y médico adecuado posteriormente. Es importante conocer que no existe correlación entre la extensión, localización de las lesiones y dolor. El tratamiento debe ser la excéresis de las lesiones, ya que ha

demostrado mejores resultados con respecto a la coagulación o vaporización de las mismas.

4. Objetivos del Tratamiento

Desde la perspectiva de la mujer, el propósito principal del tratamiento es la reducción del dolor causado por la endometriosis. La primera línea de terapia incluye AINES (Anti-Inflamatorios No Esteroideos) que ofrecen analgesia de corto plazo, sin embargo no controlan la progresión de la enfermedad; anticonceptivos orales como manejo continuo y por supuesto las terapias que ocasionan un estado hipoestrogenico constante como los Agonistas de la Hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH-a), andrógenos (p.ej. danazol), y progestinas. Ninguna alternativa de tratamiento puede ser considerada ideal, en parte por los efectos secundarios.

Los objetivos del tratamiento debe ser la eliminación de las lesiones endometriósicas y la prevención de las recidivas, este último parece ser el talón de Aquiles de la práctica ginecológica. Aunque la realización de Laparoscopia no es obligatoria antes de empezar el tratamiento médico del dolor pélvico crónico, si permite estratificar el grado y compromiso de la endometriosis y tratamiento quirúrgico . La patología *per se* exige tratamiento debido a su asociación a dolor pélvico e infertilidad, lo que requiere control y además se trata de una enfermedad progresiva por tanto, el manejo debe ser continuo. Se debe sospechar de endometriosis en casos de dismenorrea severa que no responde a Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) o con la presencia de dolor con sensibilidad pélvica, nodulaciones a la palpación de los ligamentos uterosacros, septum rectovaginal o la presencia de quiste ovárico de aspecto típico de endometrioma.

Desgraciadamente, la eliminación quirúrgica o la supresión mediante medicamentos de los implantes endometriósicos con frecuencia solo consigue una remisión temporal de la enfermedad. La tasa de recidiva es de aproximadamente 5-20% anual, llegando a tasas acumuladas del 40% al cabo de 5 años. (15,16,17,18).

El diagnóstico mediante laparoscopia, asociado al tratamiento quirúrgico simultáneo, constituye la primera línea terapéutica de la endometriosis.

El uso de fármacos constituye pieza fundamental en el tratamiento postoperatorio complementario al tratamiento quirúrgico de la endometriosis para el manejo del dolor y disminuir recidivas , especialmente en pacientes con dolor refractario a cirugía. ESHRE Guideline: management of women with endometriosis Hum Reproduction Vol 29 - 400-12 : 2014)

a. Tratamiento farmacológico:

La endometriosis es una enfermedad dependiente de estrógenos y, por lo tanto, el tratamiento hormonal tiene por finalidad la supresión de la síntesis

de estrógenos, induciendo la atrofia de los implantes endometriales ectópicos o interrumpiendo el ciclo de estimulación y sangrado. Los implantes endometriósicos reaccionan a los esteroides sexuales de modo similar, pero no idéntico, al endometrio eutópico normalmente estimulado. El uso de dietilestilbestrol, de metiltestosterona o de otros andrógenos ya no se recomienda, debido a su falta de eficacia, a sus significativos efectos secundarios, y al riesgo para el feto, en caso de que la paciente se quede embarazada durante el tratamiento. Una nueva generación de inhibidores de la aromatasas, de reguladores de receptores de estrógenos y de antagonistas de la progesterona puede representar nuevas opciones de terapia hormonal. Además, progresos recientes en la comprensión de la patogenia de la endometriosis han permitido el desarrollo de nuevos fármacos que actúan en el proceso inflamatorio, en la angiogénesis y en la actividad de la metaloproteinasas, de modo que pueden prevenir o inhibir el desarrollo de la endometriosis.

i. Anticonceptivos Orales:

La manipulación del ambiente hormonal es la base del tratamiento medicamentoso de la endometriosis. El uso continuo de anticonceptivos orales combinados monofásicos de baja dosis fue empleado para la inducción de pseudoembarazo, caracterizado por amenorrea y la decidualización del tejido endometrial (19) que ha mostrado eficacia en la reducción del dolor pélvico y la dismenorrea en un 60-95%. (20,21).

ii. Progestágenos:

Su efecto de decidualización del tejido endometrial previo a la atrofia los hace la primera elección. El *acetato de medroxiprogesterona* (MPA) ha sido el fármaco más estudiado, y es eficaz en el alivio del dolor con dosis iniciales de 30 mg/día; la necesidad del aumento de la misma depende de la respuesta clínica y los patrones de sangrado. (22) El MPA (150 mg), administrado por vía intramuscular cada 3 meses, es también eficaz en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, pero no está indicado en las mujeres infértiles porque induce una amenorrea profunda y la anovulación, siendo necesario tras terminar el tratamiento un periodo variable para la reanudación de los ciclos ovulatorios.

El *acetato de mesogestrel* ha sido administrado en dosis diarias de 40 mg, obteniéndose buenos resultados. Otras estrategias terapéuticas han incluido la *dihidrogesterona* (20-30 mg diarios) y el *Linestrenol* (10 mg/día).

El *Acetato de Noretindrona* en dosis de 5 a 20 mg diarios ha sido efectivo en la mayoría de pacientes para mejorar la dismenorrea y el dolor pélvico crónico (23).

El *dienogest* es una progestina con actividad selectiva de 19-nortestosterona y progestacional. En dosis de 2 mg se ha

demostrado ser superior para el dolor pélvico y dismenorrea relacionado a endometriosis comparado con placebo e igual de efectivo que los análogos de GnRH. (24,25). Se puede considerar hoy en día la primera línea de tratamiento.

Los efectos secundarios de los progestágenos incluyen mareos, aumento de peso, retención de líquidos y sangrados irregulares debidos a la hipoestrogenemia.

iii. Agonistas GnRH (Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotrofinas):

Para las mujeres que no responden a los tratamientos previos con anticonceptivos continuos, progestágenos o tienen recurrencia de síntomas luego de mejoría inicial. Se deben considerar como segunda línea de tratamiento y la adición de estrógenos *add-back* elimina los efectos secundarios negativos de la hipoestrogenemia pero sobretodo la pérdida de densidad ósea.

iv. Sistema endouterino con liberación de progestágenos:

El levonorgestrel una progestina potente derivada de 19-nortestosterona ha sido demostrado que tiene un efecto antiestrógeno potente en el endometrio. Un dispositivo intrauterino que libera 20 µg/d de levonorgestrel localmente en la pelvis, que resulta en la atrofia endometrial y amenorrea en aproximadamente el 60% de los pacientes sin suprimir la ovulación. Sus ventajas incluyen, la duración de 5 años sin la necesidad de reemplazarlo, y ante cualquier complicación o efectos secundarios se soluciona con removerlo. Adicionalmente, su alta concentración de progesterona en la pelvis garantiza óptimo efecto local y sus pocos niveles de progesterona a nivel sistémico, disminuye los posibles efectos secundarios sistémicos. Las desventajas incluyen una tasa de expulsión de 5% y de infección pélvica de 1,5%.

v. Danazol:

Es un andrógeno débil capaz de suprimir la secreción de gonadotrofinas e inducir amenorrea, fue el tratamiento predominante hace dos décadas. Efectivo para el manejo del dolor pélvico secundario a endometriosis, sin embargo está asociado a efectos secundarios importantes por su efecto androgénico como ganancia de peso, acné, hirsutismo, atrofia mamaria y algunas veces virilización.

vi. Inhibidores de Aromatasa:

Su uso sigue siendo experimental en el manejo médico de la endometriosis y se basa en el conocimiento de que el tejido endometrial ectópico expresa enzimas aromatasa y son capaces

de producir su propio estrógeno incluso en ausencia de estímulo con gonadotrofinas.

b. Tratamiento quirúrgico:

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis está indicado en los siguientes grupos de pacientes:

- i. Pacientes con dolor pélvico que no responden a tratamiento médico o tiene contraindicado el mismo
- ii. Que presentan cuadro agudo de dolor de origen anexial sea por torsión o ruptura de quiste endometriósico.
- iii. Que presentan enfermedad severa que envuelve otros órganos como vejiga, intestino, uréteres o nervios pélvicos.

El manejo quirúrgico puede dividirse en dos opciones, por ejemplo:

- i. Manejo Quirúrgico del Dolor asociado a la Endometriosis.

Podemos dividir la cirugía en *conservadora o definitiva*, la primera con la intención de restaurar la anatomía normal y mejorar el dolor, suele realizarse en mujeres en edad reproductiva con deseo gestacional futuro. Se utiliza la ablación directa, lisis o excisión de las lesiones, interrupción de las vías nerviosas, remoción de endometriomas ováricos o de lesiones que invaden órganos vecinos. En caso de infiltración rectovaginal es importante hacer una aproximación multidisciplinar garantizando la presencia de un ginecólogo con experiencia en cirugía mínimamente invasiva al igual que cirujano general y urólogo.

La cirugía definitiva representa realizar Ooforectomía bilateral para inducir menopausia y debe incluir la remoción del útero y trompas de Falopio así como la excisión de los nódulos y lesiones endometriósicas visibles. Se suele recomendar en mujeres con dolor y síntomas a pesar de manejo conservador, y sobretodo que no desean embarazos futuros o presentan patologías concomitantes como Miomatosis uterina o menorragia.(40,42)

Los endometriomas ováricos confirman la presencia de enfermedad severa y representan un reto en el manejo. (26) Es muy importante conocer el deseo gestacional a futuro de la paciente, para tomar la mejor decisión con respecto al manejo de los endometriomas. Las opciones de manejo incluyen excisión de la pared del quiste o coagulación del lecho del quiste, sin embargo esta última no ha mostrado ser superior a la excisión de la lesión para el manejo del dolor pélvico, al igual que en la tasas de recurrencia y otra sintomatología. (27) Si bien existen beneficios con la excisión de endometriomas, la técnica ha sido asociada con la remoción

inadvertida de tejido ovárico sano. (28) La recurrencia se describe en un 30% de los casos de endometriomas operados (29), la supresión hormonal postoperatoria ha demostrado disminuir la recurrencia y mejor manejo del dolor. (30)

Otras intervenciones para mejorar el dolor asociado a endometriosis han sido descritas, como la ablación de los nervios uterosacros pero que en revisiones bibliográficas no ha mostrado efectividad para el manejo de dolor pélvico (31). Sin embargo, la interrupción de los nervios presacros (neurectomía presacra) ha demostrado mejoría del dolor en la línea media en pacientes con endometriosis. (32)

ii. Manejo Quirúrgico de Infertilidad asociado a Endometriosis

El tratamiento de la infertilidad causada por endometriosis consiste en la remoción quirúrgica del tejido endometrial ectópico con el objeto de restaurar la anatomía pélvica o directamente una técnica de Reproducción Asistida.

La vía de elección en la medida de lo posible se prefiere la Laparoscópica por sus beneficios como por ejemplo: hospitalización más corta, más rápida recuperación postoperatoria, menores adherencias y menor grado de complicaciones (33).

El manejo de la endometriosis mínima o leve mediante laparoscopia mejora las posibilidades de embarazo, sin embargo se requerirían 8 cirugías para lograr 1 embarazo adicional. (34) La adhesiolisis se realiza para restablecer la anatomía normal tanto como sea posible. Con respecto al manejo de los focos endometriósicos, la técnica de excisión o ablación no han mostrado diferencias con respecto a resultados gestacionales, así como tampoco el uso de láser vs electrocirugía. (34)

iii. Tratamiento Médico de Infertilidad relacionado a Endometriosis

La prevalencia de endometriosis en pacientes infértiles varía de 25-50% comparado con el 5% de las pacientes fértiles. El conocimiento completo sobre las causas que ocasionan infertilidad es aún distante, sin embargo, distorsión de la anatomía pélvica por adherencias, ocasionando un bloqueo mecánico de las trompas de Falopio o anormal liberación del óvulo por parte del ovario podrían explicar las causas de esterilidad en pacientes con endometriosis más avanzada.

El tratamiento hormonal para suprimir la función ovárica con el objeto de mejorar la fertilidad en endometriosis mínima o leve no es efectiva

al igual que su uso pre o postoperatorio ya que no existe evidencia científica que mejore las tasas en comparación con la cirugía sola.

Existen alguna evidencia en estudios randomizados controlados que muestran mejora en las tasas de embarazo utilizando inseminación artificial con estimulación ovárica controlada (35).

Se describe menores tasas de éxito en pacientes con endometriosis comparado con aquellas con otros diagnósticos (36). Sin embargo, varios estudios muestran beneficio del uso de 3 meses de Agonistas GnRH previo a una Fecundación in Vitro (37,42).

5. Perspectiva actual

En un estudio realizado en el 2014 de corte transversal en Victoria – Australia, publicado por Young y Co (42) donde por medio de encuestas efectuadas a 26 pacientes con diagnóstico de endometriosis de cómo entendían su experiencia con la patología y la atención médica asociada desde su perspectiva, afirmó que muchas mujeres buscan ser diagnosticadas por el profesional ya sea por referir dolor o por las dificultades de concepción. Muchas de estas mujeres al ser informadas de las repercusiones posibles de la endometriosis, según el grado del mismo, en cuanto a fertilidad se refiere, las lleva a cuestionarse sobre el futuro reproductivo y posibles medidas a tomar, por ejemplo la congelación de ovocitos, si no esta en el momento interesada en la gestación. También, se les ofrece intervenciones de la fertilidad tales como la estimulación de la ovulación y la recuperación de los ovocitos (40,42), semen de donante (para mujeres sin pareja) y procedimientos tales como inseminación intrauterina y fecundación in vitro (39,42). En algunas ocasiones los tratamientos sugeridos es la concepción misma (con la paradoja de que muchas mujeres consultan por infertilidad) y la histerectomía (para aliviar síntomas como el sangrado menstrual abundante y dismenorrea)(40,42), sin embargo estas propuestas dependen de la situación personal, familiar, económica y mental de la paciente, además por que se debe tener en cuenta que el embarazo, el parto y la crianza acarrearán cargas físicas, emocionales y financieras para las mujeres (sobre todo los que tienen una enfermedad crónica), es cuestionable, incluso potencialmente dañinos, para recomendar el embarazo como un "tratamiento". Por lo tanto siempre que se ofrezca un plan de tratamiento debe sopesarse los riesgos y beneficios para cada mujer teniendo en cuenta su edad y paridad (42).

Al parecer las experiencias de las mujeres con endometriosis, que reciben información y tratamiento por sus médicos y asesoría en cuanto a fertilidad evidencia ciertas limitaciones.(42) Las mujeres valoran la experiencia clínica de sus médicos y sugieren medidas para mejorar la forma en que se comunica el conocimiento, dentro de lo cual incluya explicaciones de las posibilidades de concepción y las implicaciones de las pruebas de fertilidad, reconociendo las diferencias de opinión entre los profesionales de la salud y siempre reconociendo los diferentes punto de vista de las pacientes.

Preguntas generales del cuidado de la salud y la fertilidad en endometriosis planteado en la literatura, y la evidencia asociada disponible.

| | |
|---|---|
| <p>Que se sabe acerca de la asociación entre la endometriosis y Fertilidad?</p> | <ul style="list-style-type: none"> *30-40 % de las mujeres con endometriosis sufren de infertilidad y una tasa de fecundidad del 2-10 % *la infertilidad puede depender del cuadro de severidad de la endometriosis (38,42) *La endometriosis puede causar infertilidad por alteración en la anatomía pélvica. (38), se sabe poco acerca de otros mecanismos.(42) |
| <p>¿Cuál es el papel de la evaluación y la conservación de fertilidad, dentro de la atención de la endometriosis?</p> | <ul style="list-style-type: none"> *Actualmente es objeto de controversia, hay pocas orientaciones disponibles específicamente para la endometriosis. (42) *La endometriosis (asociado a cirugía o tto. farmacéutico) puede confundir los resultados de pruebas de evaluación de fertilidad. (41,42) *No hay suficiente evidencia que soporte la preservación de la fertilidad de rutina, para las mujeres con Endometriosis. (41) |
| <p>¿El tratamiento quirúrgico o farmacéutico antes de la FIV mejora las posibilidades de concepción?</p> | <ul style="list-style-type: none"> * No hay evidencia de que la cirugía de rutina antes de la FIV, incremente la tasa de concepción (39); casos individuales pueden beneficiarse (40) *La evidencia muestra que 3 meses de uso agonista de la GnRH pueden mejorar las posibilidades de concepción (40,42,43) ; no se evaluaron nacidos vivos y hay poca evidencia de la aceptación del paciente por los efectos secundarios |
| <p>¿Cuál es el efecto de la fertilización in vitro sobre la endometriosis (enfermedad y los síntomas)?</p> | <ul style="list-style-type: none"> *Pocos estudios han examinado el efecto de la fertilización in vitro sobre la enfermedad y los síntomas de la endometriosis ; estos han encontrado que hay poco efecto (42) |
| <p>¿Cuál es la evidencia para el embarazo como una opción de "tratamiento"?</p> | <ul style="list-style-type: none"> *No parece haber una investigación empírica del efecto del embarazo sobre los síntomas de la endometriosis y la enfermedad , y el embarazo no es una opción de "tratamiento" en las guías clínicas |

| | |
|--|--|
| actuales | |
| ¿Cuál es la evidencia para la histerectomía como una opción de "tratamiento" ? | * La histerectomía no es una cura para la endometriosis , pero puede ayudar a aliviar los síntomas (dolor menstrual , por ejemplo , sangrado excesivo) en algunas mujeres (40,42) . |

Tomado y traducido de: K. Young, Endometriosis and fertility: women's accounts of healthcare, Human Reproduction, Vol.31,2016 (42)

6. Bibliografía:

1. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135–9.
2. World Endometriosis Research Foundation. Press release: 100 million women in the prime of their lives have endometriosis which has a higher socio-economic impact than migraine and Crohn's disease. New study to assess societal costs commences today. 31 August 2009. Available at: <http://www.eshre.eu/01/default.aspx?pageid=806> Last accessed September 2010.
3. Peroff L, Glass RH, Kase NG. Endometriosis. *Clinical Gynecologic and Infertility*, Sixth Ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 1057-1073.
4. Taylor M. Endometriosis - A missed malady. *Aorn Journal* 2003;77:297-313.
5. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–2704.
6. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC and Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56:467–471.
7. Jackson B & Telner DE. Managing the misplaced approach to endometriosis. *Canadian Family Physician* 2006;52:1420-1424.
8. Hummelsjoj L. Endometriosis: the patient's perspective. *Women's Health Medicine* 2005;2.
9. Hudelist, English J, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar;37(3):257-63. doi: 10.1002/uog.8858
10. Schenken, R.S.e.a. UpToDate. in Uptodate (ed. Rose, B.D.) (Waltham, MA, 2012).
11. Gynecologists, R.C.o.O.a. The Investigations and Management of Endometriosis. (2008).
12. Hummelshoj L. Update on Endometriosis. *Women's Health* 2006;2:53-56.
13. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–821.
14. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign

- gynecologic pathology: results of a meta-analysis. *Hum Reprod* 2002;17:1334–42.
15. Fedele L, Bianchi S, DiNola G, Landiani M, Busaca M, Vignali M. The recurrence of endometriosis. *Am NY Acad Sci*, 1994; 734: 358-364.
 16. Busaca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzzi L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after Laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 519-523.
 17. Schindler AE, Foerting P, Kienle E, Regidor PA. Early treatment of endometriosis with GnRH-agonists: impact on time to recurrence. *Eur J Obstet Gynecol*, 2000; 93:123-125.
 18. Walker KG, Shaw MD. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-515.
 19. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. *Fertil Steril* 1959; 10:539-556.
 20. Dawood MY. Endometriosis. In: *Gynecologic Endocrinology*. Gold JJ, Josimovich JB (eds.) New York, Plenum 1987:387-404.
 21. Dmowski WP, Endometriosis In: *Office Gynecology*. Glass RH(ed.) Baltimore, Williams & Wilkins 1987:317-336.
 22. Moghissi KS, Boyce CR. Management of pelvic endometriosis with oral medroxyprogesterone-acetate. *Obstet Gynecol*, 1976;47:265-67.
 23. Muneyyirci-Delate O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24–7.
 24. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633–41.
 25. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009:675–81.
 26. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Cho pin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453–7. Epub 2008 Aug 9.
 27. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Data base Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD004992.
 28. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1402–6. Epub 2009 Feb 26.
 29. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21:2171–4. Epub 2006 Apr 27.

30. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729–35. Epub 2009 Jul 22.
31. Daniels J, Gray R, Hills RK, Lathe P, Buckley L, Gupta J, et al.; LUND Trial Collaboration. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:955–61.
32. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:23–8.
33. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:302–7.
34. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217–22.
35. Tummou IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
36. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
37. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004635.
38. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:535–549.
39. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:79 – 8
40. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400 – 412.
41. Somigliana E, Vigano’ P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod* 2015;30:1280– 1286.
42. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women’s accounts of healthcare. *Human Reproduction*, Vol.31, No.3 pp. 554–562, 2016.
43. ESHRE Guideline: Management of women with endometriosis . *Human Reproduction* Vol 29 pg 400-12 , 2014

